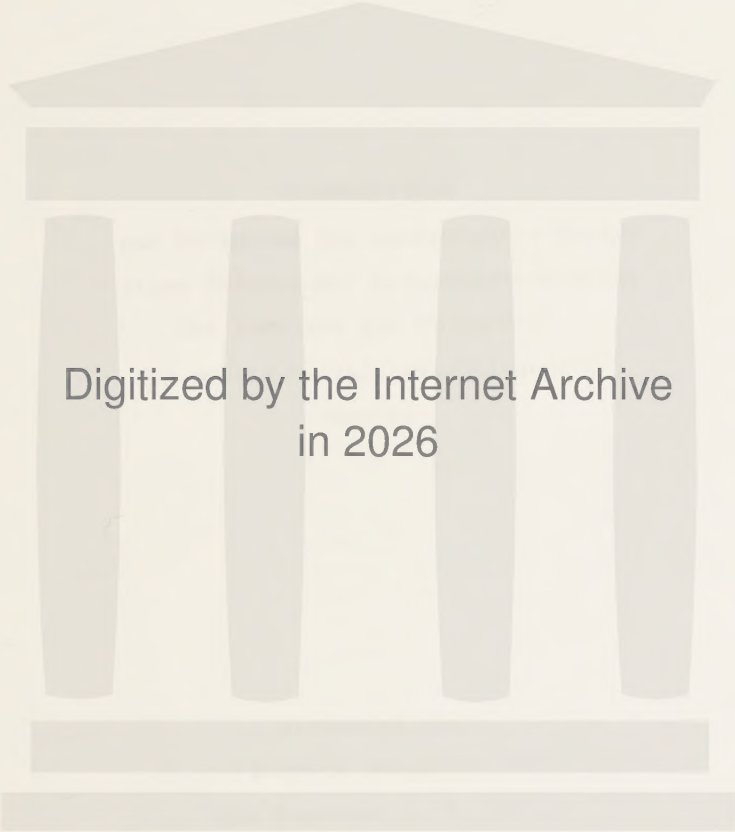


**ZEREBRALE LEISTUNG
UND SUBJEKTIVE BEFINDLICHKEIT
BEI GABE VON
LORMETAZEPAM**

Christian Tesch

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551902_0028

Asymptotische Behandlung von Eigenwertproblemen
mit Variationsmethoden
und eine Anwendung auf finite Elemente

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Naturwissenschaften
der Fakultät für Mathematik
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Norbert Spangler
aus Neumarkt i. d. Opf.

eingereicht am 29.5.1980



1. Berichterstatter : Prof. Dr. G. Hämmerlin
 2. Berichterstatter : Prof. Dr. E. Wienholtz
- Tag der mündlichen Prüfung : 13. 11. 1980

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München

(Direktor: Prof.Dr.F.Holle)

Abteilung Anästhesie (Leitung: Prof.Dr.A.Doenicke)

ZEREBRALE LEISTUNG UND SUBJEKTIVE BEFINDLICHKEIT BEI GABE VON

L O R M E T A Z E P I A M

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christian Tesch

aus

München

1978

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der

Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.A.Doenicke

Mitberichterstatter: Prof.Dr.F.Holle

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

18.12.1980

INHALTSVERZEICHNISS

I	PROBLEM	1
II	MATERIAL	2
	1. der Wirkstoff	2
	a. Chemie	2
	b. Pharmakologie	3
	c. Pharmakokinetik	3
	2. Probanden	3
III	METHODE	4
	1. experimentelles Design	4
	2. Versuchsaufbau	5
	a. Versuche zur Überprüfung des Auftretens von Amnesie	
	Versuch I	7
	Versuch II	8
	b. Feststellung der subjektiven Befindlichkeit	8
	c. Feststellung der Nebenwirkungen	9
	3. Versuchsablauf	9
	4. Auswertung	14
	a. Versuch I	14
	b. Versuch II	15
	c. Feststellung der subjektiven Befindlichkeit	15
	d. Feststellung der Nebenwirkungen	16
	e. Statistik	17
IV	ERGEBNISSE	
	1. Versuch I	21
	a. 0,5 mg / 70 kg KG	21
	b. 1,0 mg / 70 kg KG	22
	c. 2,0 mg / 70 kg KG	23
	d. Einfluß der Dosis auf die Merk- und Erinnerungsfähigkeit	24
	2. Versuch II a. 0,5 mg; b. 1,0 mg; c. 2,0 mg / 70 kg KG	25
	3. Bf-S Test	26
	a. 0,5 mg / 70 kg KG	26
	b. 1,0 mg / 70 kg KG	27
	c. 2,0 mg / 70 kg KG	28
	d. Einfluß der Dosis auf die subjektive Befindlichkeit	28
	4. Nebenwirkungen	29
	a. 0,5 mg / 70 kg KG	29
	b. 1,0 mg / 70 kg KG	30
	c. 2,0 mg / 70 kg KG	30

5. Vergleichende Betrachtung Lormetazepam/Flunitrazepam	33
-1. Verdachtsschlüssel	33
-2. Versuch I	
-a. 0,5 mg / 70 kg KG	34
-b. 1,0 mg / 70 kg KG	35
-c. 2,0 mg / 70 kg KG	36
-d. Dosis-Wirkungsbeziehung	37
-3. Versuch II	38
-a. 0,5 mg / 70 kg KG	38
-b. 1,0 mg / 70 kg KG	38
-c. 2,0 mg / 70 kg KG	38
-4. Bf-S Test	39
-a. 0,5 mg / 70 kg KG	39
-b. 1,0 mg / 70 kg KG	40
-c. 2,0 mg / 70 kg KG	41
-d. Dosis-Wirkungsbeziehung	42
-5. Feststellung der Nebenwirkungen	43
-a. 0,5 mg / 70 kg KG	43
-b. 1,0 mg / 70 kg KG	44
-c. 2,0 mg / 70 kg KG	45
6. abschließende Beurteilung der Ergebnisse	46
V DISKUSSION	48
VI ZUSAMMENFASSUNG	52
VII LITERATURNACHWEIS	53
VIII ANHANG	55

I. P R O B L E M

Benzodiazepine werden in der heutigen Medizin auf zahlreichen Gebieten eingesetzt, und zwar als Anxiolytica, Nachtsedativa, Antikonvulsiva, Hypnotika, zur Narkoseprämedikation. Auf der Suche nach einem Medikament, das in möglichst niedriger Dosis alle die eben aufgeführten Effekte zeigt, entwickelte die Firma Schering ein Benzodiazepinderivat, das Lormetazepam (SHF 312). Bei dem vorliegenden Medikament Lormetazepam handelt es sich um ein stark wirksames Benzodiazepinderivat, daß über ausgeprägte anxiolytische, sedativ-hypnotische, krampfhemmende, muskelrelaxierende und narkotische Wirkungen verfügt (24). Lormetazepam hat sich in quantitativen pharmakologischen Vergleichsuntersuchungen älteren Benzodiazepinderivaten als Überlegen und den wirkungsstärksten klinisch genutzten Vertretern dieser Stoffklasse als ebenbürtig erwiesen (24). Neben der außerordentlich hohen Verträglichkeit, der geringfügigen Toleranzentwicklung, zeichnet sich Lormetazepam vor allem durch sehr geringe Überhangseffekte auf Vigilanz und Leistungsfähigkeit am Morgen nach der Verabreichung als Nachtsedativum aus (24, Woeller 1978).

Mit Lormetazepam verfügen wir über eine neue intravenös anwendbare Substanz, die in Dosen zwischen 0,5 mg und 2,0 mg intravenös verabreicht vergleichbare hypnotische Wirkungen aufweist wie etwa 30 mg Flurazepam (24). Wird Lormetazepam als Nachtsedativum in Dosen zwischen 1 mg und 2,5 mg per os angewandt, so zeigen sich bezüglich nächtlicher Aufwachhäufigkeit sowie des Anteils der Tiefschlafstadien gleiche Wirkungen wie bei Anwendung von Flurazepam in Dosen bis zu 30 mg per os, ohne auch nur annähernd gleiche Überhangseffekte in Gestalt morgendlicher Vigilanz- und Leistungsbeeinträchtigung, sowie Verwirrungszustände wie unter Flurazepam zu zeigen (24).

Ein weiteres neues Benzodiazepinderivat, das Flunitrazepam (Rohypnol^R), induzierte bei gesunden Versuchspersonen nach intravenösen Gaben amnestische Episoden (24, 12).

Dieses Auftreten von amnestischen Episoden nach Verabreichung eines Benzodiazepinderivates gaben Anlaß zu einer weiteren Überprüfung des Ausmaßes dieser Amnesie nach Gabe von Lormetazepam.

Ziel der vorliegenden Studie war es, im Rahmen eines Doppel-blindversuches das Ausmaß einer Amnesie, die Beeinträchtigung des subjektiven Befindens und das Auftreten von Nebenwirkungen bei Gabe von Lormetazepam in den Dosen von 0,5 mg, 1,0 mg und 2,0 mg mit dem bei Gabe von gleichen Dosen von Flunitrazepam (Rohypnol^R) (Sträßner, 1978) zu vergleichen.

II. MATERIAL

I. Der Wirkstoff

a. Chemie

Chemische Bezeichnung:

7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl 1-2,3- dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (Lormetazepam)

Strukturformel:

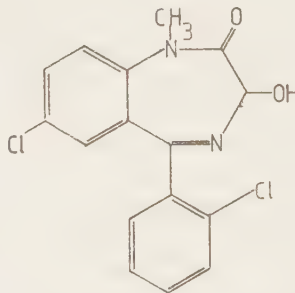
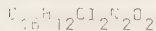


Abb. 1 Strukturformel von Lormetazepam

Summenformel:



Molekulargewicht:

335,19

Löslichkeit:

Praktisch unlöslich in Wasser (0,02 g/l)

löslich in Äthanol (5 g/l)

leicht löslich in Chloroform (100 g/l)

Zusammensetzung:

1 Ampulle mit dem Wirkstoff enthält Lormetazepam 2,0 mg, 1,2-Propandiol 5,0 g und Aqua bidest. ad 10,0 ml.

b. Pharmakologie

Es zeigt sich ein für Benzodiazepine charakteristisches Aktivitätsprofil (Versuch bei Maus und Ratte, 24) in Form von ausgeprägter Muskelrelaxation, Krampfhemmung, Sedation und Motorinkoordination bereits bei sehr geringer Dosierung.

Auf den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel hat der Wirkstoff Lormetazepam keinen Einfluß. Lediglich die Serumkreatininkonzentration steigt nach Gabe von Lormetazepam beim Kaninchen(8). Gleiche Ergebnisse konnten bei der Ratte gewonnen werden (24). Auf die glatt muskulären Organe und die Thrombozytenaggregation hat der Wirkstoff Lormetazepam keinen Einfluß (24).

Lormetazepam verfügt über eine geringe akute Toxizität und wird von Ratte, und Hund in Dosierungen, die dem 400- bis 4000-fachen der auf das Körpergewicht bezogenen Humandosis entsprechen, bei einmal täglicher Verabreichung über 4 Wochen ohne schwerwiegende Störfwirkungen vertragen. Versuche am Rhesusaffen zeigten, daß Lormetazepam bei einmaliger intravenöser Gabe in einer dem 50-bis 100-fachen der vorgesehenen Humandosis entsprechenden, auf das Körpergewicht bezogenen Dosierungen gut vertragen wird.

Teratogene und mutagene Wirkungen brauchen bei dem Wirkstoff Lormetazepam nicht vermutet zu werden (24).

c. Pharmakokinetik

Lormetazepam wird nach oraler Aufnahme rasch und vollständig resorbiert. Versuche mit ^{14}C markiertem Lormetazepam ergaben anhand des Verlaufes des Plasmaspiegels und des extrahierbaren Anteils der Gesamtradioaktivität, daß auf eine schnelle Entstehung von Umwandlungsprodukten in Form von Konjugaten oder hydrophilen Metaboliten zu schliessen ist. Die Elimination verläuft ganz überwiegend über die Niere mit einer Halbwertszeit von $t_{1/2} = 13 \text{ h}$ und ist nach drei Tagen praktisch abgeschlossen (24).

Die Pharmakologie von Flunitrazepam ist in einer anderen Dissertationsarbeit (Sträßner, 1978) abgehandelt.

2. Probanden

Für den Versuch stellten sich 36 freiwillige, männliche Probanden zur Verfügung, die anamnestisch gesund waren, also auch keine faßbaren Organerkrankungen hatten. Folgende Kriterien wurden für die Auswahl der Versuchspersonen angewandt (23):

- Alter: 19 - 45 Jahre
- Gewicht: 50 - 100 kg
- EEG: keine Funktionsstörungen im EEG
- EKG: Innerhalb der Norm
- keine pathologischen Laborbefunde
- keine pathologischen klinischen Befunde
- keine Psychose
- keine schwerwiegenden Organerkrankungen (auch nicht mehr bestehende)
- keine akute oder chronische schwerwiegende Nierenfunktionsstörung
- keine Akut-Behandlung mit Psycho-Pharmaka (Analgetika, Antipsychotika, Tranquilizer, Stimulantien) und akute Drogenabhängigkeit.
- Das Behandlungsende sollte mindestens 2 Wochen zurückliegen
- freiwillige Teilnahme

Je 12 Probanden wurden zu einer Gruppe zusammengefaßt. Das Durchschnittsalter und das Durchschnittsgewicht je Gruppe beträgt:

Gruppe 1: Durchschnittsalter 25 Jahre, Durchschnittsgewicht 76 kg

Gruppe 2: Durchschnittsalter 24 Jahre, Durchschnittsgewicht 71 kg

Gruppe 3: Durchschnittsalter 25 Jahre, Durchschnittsgewicht 71 kg

Das Durchschnittsalter aller Probanden betrug 25 Jahre, das Durchschnittsgewicht 73 kg.

Das Durchschnittsgewicht, das Durchschnittsalter, die Erkrankungen zur Zeit, die Rauch- Trinkgewohnheiten aller Probanden sind im Anhang 1 festgehalten.

III. METHODIK

1. Experimentelles Design

Der Versuch wurde cross over nach dem Doppelblindverfahren angeordnet, das heißt weder versuchsdurchführendes Personal noch Proband waren über Dosis und Präperat (Lormetazepam oder Flunitrazepam) informiert. Dies konnte dadurch gewährleistet werden, daß die Injektionslösung ein anderer Anästhesist als der injizierende vorbereitete und verklebte, so daß aus der Farbe der Lösung nicht auf die Substanz zu schliessen war.

Die Präparate wurden in folgenden Dosen intravenös verabreicht:

D 1: 0,5 mg/70 kg Körpergewicht

D 2: 1,0 mg/70 kg Körpergewicht

D 3: 2,0 mg/70 kg Körpergewicht

Ein Randomisierungsplan wurde aufgestellt, um die 36 Probanden den jeweiligen Dosierungen D1, D2, D3, zufällig zuzuordnen. Je 12 Probanden wurden einer der Dosierungen so zugeordnet, daß je 6 Probanden zuerst das Präparat Lormetazepam und dann Flunitrazepam und je 6 Probanden zuerst das Präparat Flunitrazepam und dann Lormetazepam injiziert bekamen. Der zeitliche Abstand zwischen den bei jedem Probanden durchzuführenden Injektionen betrug mindestens sieben Tage.

Der Randomisierungsplan war nur dem Versuchsleiter bekannt, und durfte nur in Notfällen bei diesem eingesehen werden (23).

2. Versuchsaufbau

Im Labor wurde die abschliessbare Bibliothek als Versuchsraum zur Feststellung des Ausmaßes der Amnesie, der subjektiven Befindlichkeit und der Nebenwirkungen benutzt. Ein zweiter Raum mit Abdunklungs- und Verriegelungsmöglichkeit stand zur Prüfung der intravenösen Verträglichkeit am Menschen und der Schlaftiefen zur Verfügung.

Zur Prüfung der intravenösen Verträglichkeit am Menschen wurden kurz vor der Injektion bis 4 Stunden nach der Injektion die Vitalfunktion überprüft.

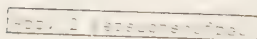
Es wurden ein Flektrokardiogramm, die Atemfrequenz, die Herzfrequenz und der mittlere arterielle Blutdruck (mittels eines in die A. radialis eingebrachten Katheters und eines Druckwandlers der Marke Stetham) auf einem Monitor aufgezeigt und auf Endlospapier aufgezeichnet von einem Mehrfach-Schreiber der Firma Beckman Instruments.

Zur direkten Überprüfung einer zu vermutenden atemdepressorischen Wirkung wurden aus dem in der A. radialis eingebrachten Katheter arterielle Blutgaswerte von 5 min. vor Beginn bis 60 min. nach Beginn der Injektion in folgendem Zeitabstand gewonnen :

-5 min. prae injectionem,

-post injectionem: 1 min., 3 min., 5 min., 7 min., 10 min., 15 min., 30 min., 45 min., 60 min., (Sohler, Hiebl 1978).

A diagram of a patient lying on a table, connected to various monitoring and infusion systems. The patient is labeled with 'OKG' (oculographic) near the head, 'EEG' (electroencephalogram) near the head, 'RESP.' (respiration) near the chest, 'EKG' (electrocardiogram) near the chest, 'ART. DRUCK' (arterial pressure) near the arm, and 'INFUSION' near the leg. Above the patient, there are two infusion pumps labeled 'LORMETAZEPAM' and 'FLUNITRAZEPAM'. To the right, there are three monitors: a small screen showing a waveform, a large screen showing two circular waveforms, and a large screen showing a grid with a waveform.



a. Versuche zur Überprüfung des Auftretens von Amnesien

Versuch 1: Beeinträchtigung der Merk- und Erinnerungsfähigkeit.

Jeder Proband erhielt vor der Injektion eine Liste mit sieben sinnlosen Silbenpaaren, zum Beispiel:

linke - rechte Silbe	
lir	- muk
nal	- gre
glu	- bro
jeb	- nif
cha	- poe
dul	- bex
dra	- wok

die er sich in einer festgelegten Zeit einprägen sollte:

der Untersucher überprüfte dreimal (nach 4 Minuten Lernzeit, nach weiteren 3 Minuten und weiteren 2 Minuten Lernzeit), welche der Silben der Proband auswendig gelernt hatte und richtig wiedergeben konnte. Nach Ende der im Anschluß an die Injektion stattfindenden Schlafperiode überprüfte der Untersucher, welche dieser Silben, die er vor der Injektion gelernt hatte, noch reproduzieren konnte. Dabei wurden zwischen spontaner Erinnerungsfähigkeit (welche der linken Silben, der rechten Silben und der Silbenpaare konnte der Proband von sich aus richtig wiedergeben) und der assoziativen Erinnerungsfähigkeit (welche der rechten Silben konnte der Proband assoziativ richtig wiedergeben, wenn man ihm die linke Silbe vorsagte) unterschieden.

Dieser Vorgang des Silbenlernens und daran Erinnerns wurde während der Abklingphase noch dreimal mit jeweils einer neuen Liste von sieben sinnlosen Silbenpaaren durchgeführt. Zur Wiederholung dieses Versuches mit dem anderen Präparat wurden jeweils vier weitere Silbenlisten benutzt. Die Ergebnisse der jeweiligen Überprüfung wurden für jede Meßzeit getrennt auf einem extra dafür vorgesehenen Computerbogen in der auf der Seite 10 beschriebenen Weise eingetragen (siehe Anhang 3). Der Untersucher achtete darauf, daß jede Hilfestellung für den Probanden vermieden wurde (abgesehen von der gewollten Hilfestellung bei der Überprüfung der assoziativen Erinnerungsfähigkeit).

Versuch 2: Erinnerung an affekt-betonte, aktive Handlungen

Der Proband wurde vor der Injektion aufgefordert, mittels einer Polaroidkamera, die dem Probanden vorher genauestens erklärt worden war, selbstständig ein Foto seiner eigenen Motivwahl anzufertigen. Es sollte dies irgend ein Gegenstand in den Versuchsräumen sein, jedoch keine Person. Das fertige Foto konnte der Proband nach der Entwicklungszeit noch vor der Injektion ansehen.

Nach Ende der an die Injektion anschliessende Schlafperiode wurde der Proband gefragt, ob er sich daran erinnern könnte, etwas Besonderes vor der Applikation des Präparates getan zu haben. Wenn er sich an die Aufnahme erinnern konnte, wurde er nach dem Motiv des Fotos und nach Details auf demselben gefragt. Die Richtigkeit seiner Angaben wurde vermerkt.

Kurze Zeit danach, also in der Abklingphase, wurde der Proband aufgefordert, mit dem Untersucher einen Spaziergang durch das Klinikviertel zu machen, um dabei ein Foto eines ihm besonders gefallenden Motives anzufertigen. Nach Ablauf einer Nacht wurde der Proband wiederum in der oben beschriebenen Weise nach dem Foto gefragt und die Richtigkeit seiner Angaben notiert. Danach unternahm der Untersucher mit dem Probanden einen Spaziergang, bei dem der Proband selbstständig den gleichen Weg gehen sollte wie am Vortag und erneut das gleiche Motiv zu fotografieren hatte. Die Übereinstimmung der Fotos 2 und 3 wurde dokumentiert.

b. Feststellung der subjektiven Befindlichkeit

Zur Feststellung einer Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit des Probanden mußte jeder Proband vor und nach der Injektion und während der Abklingphase insgesamt fünfmal die sogenannte Befindlichkeitsskala (siehe Anhang 4) ausfüllen. Dieser sogenannte Bf-Test nach Zerßen (3, 28, 29) stellte eine Möglichkeit zur Objektivierung einer Beeinträchtigung des subjektiven Befindens eines Probandens im Rahmen einer Testreihe dar. Auf diesen Fragebögen waren untereinander 28 Gegensatzpaare von Eigenschaftswörtern (z.B. frisch - matt, teilnahmslos - teilnahmsvoll,.....) angeordnet. Der Proband sollte für jedes Gegensatzpaar die Eigenschaft angeben, die seinem augenblicklichen Zustand am ehesten entsprach. War dem Probanden eine Entscheidung nicht möglich, dann sollte die Rubrik ~~„we-~~ der - noch“ ~~—~~ angekreuzt werden. Der Proband sollte den Fragebogen

ohne fremde Hilfe, in vollkommender Ruhe und in möglichst kurzer Zeit (etwa die Zeit, die er brauchte, um den Fragebogen durchzulesen) ausfüllen, ohne eine Zeile auszulassen.

c. Feststellung der Nebenwirkungen

Während der vierstündigen Schlafzeit des Probanden nach der Injektion des Wirkstoffes wurden seine sämtlichen Reaktionen auf dem Beobachtungsbogen festgehalten, mit Zeitangabe des etwaig zu beobachtenden Symptoms.

Nachdem der Proband geweckt wurde, setzte sich der Untersucher zum Probanden und erfragte den Fragebogen I (Fragen nach Beeindigung des Versuches, Anhang 5). Auf diesen Fragebogen waren die Fragen nach den Empfindungen während und nach der Injektion vermerkt (z.b.: "Hatten Sie Angst vor oder nach der Injektion ?") und die Fragen nach dem Befinden direkt nach dem Aufstehen von der Liege (z.b.: "Verspürten Sie Schwindel ?").

Ein weiterer Fragebogen II (Beobachtungen am 1. Tag nach dem Versuch, Anhang 6) wurde 24 Stunden nach der Injektion vom Untersucher mit dem Probanden erarbeitet, in dem alle eventuell aufgetretenen Symptome während der Zeit nach der Befragung zu Fragebogen I dokumentiert wurden. Zusätzlich wurde noch die Stimmungslage am Nachmittag nach der Injektion erfragt, die dann in einer Skala festgehalten wurde. Sie reichte von depressiv über normal zu euphorisch in folgender Abstufung:

-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
----	----	----	---	----	----	----

-eher depressiv -normal- eher euphorisch-

Nach Abschluß eines Versuchskomplexes mußte der Proband eine Probandennotiz ausfüllen, in der nach seinen Empfindungen am Versuchstag gefragt wurde (Anhang 7).

3. Versuchsablauf

Der Proband wurde zum Versuchstag nüchtern 1 Stunde vor der Injektion in das Labor einbestellt. Er wurde dann in der Bibliothek eingehend in den gesamten Versuchsablauf eingewiesen und unterschrieb dann eine Einverständniserklärung zur freiwilligen Teilnahme.

Danach wurde eine Anamnese erhoben, die in einem Anamnesebogen dokumentiert wurde. Auffällige äußerliche Befunde wurden ebenfalls vermerkt.

Im Anschluß daran erhielt der Proband zur Überprüfung der Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit (siehe 2b) den Bf-S-Bogen 1 (Anhang 4) zum Ausfüllen (die Probanden benötigten im Durchschnitt 2 Minuten dafür).

Dann erhielt der Proband eine Liste mit den Silbenpaaren F₁ (siehe Seite 7). Nach 4 Minuten Lernzeit nahm der Untersucher dem Probanden die Silbenliste weg mit der Aufforderung, die Silben auswendig zu wiederholen. Im Formblatt Schering AG Nr. 9841 (Anhang 3) wurde dann vermerkt, welche der Silben der Proband richtig wiedergeben konnte. Rechte und linke Silben wurden getrennt vermerkt in der Art, daß eine -2- für eine richtig wiedergegebene Silbe, eine -1- für eine falsch wiedergegebene Silbe stand. Danach erhielt der Proband, egal, ob er alle Silben richtig wiedergeben konnte oder nicht, die Silbenliste für weitere 3 Minuten Lernzeit, mit anschließender Abfragung und dann nochmal für weitere 2 Minuten Lernzeit mit anschließender Abfragung. In Spalte 42 wurde eine -3- eingetragen, wenn der Lernvorgang nicht durchgeführt war.

Jetzt erhielt der Proband eine Polaroidkamera, die ihm genauestens erklärt wurde. Der Proband sollte dann ein Foto seiner eigenen Motivwahl anfertigen (siehe 2a Vers.II).

Der Proband wurde jetzt in den eigentlichen Versuchsraum geschickt, wo sämtliche Untersuchungsgeräte, die zur Überprüfung der vitalen Funktionen (s. S. 6) benötigt wurden, am Probanden angebracht wurden (Speth, Woeller, Sohler, Hiebl, Ritter 1978).

Nachdem der Proband zur Injektion des Wirkstoffes bereit war, wurde mit der Ableitung des EEG, des EKG begonnen, ebenso wurden ab sofort Herz- und Atemfrequenz sowie der mittlere arterielle Blutdruck auf Endlospapier geschrieben (s. S. 6).

Jetzt wurde auch das Blut entnommen für die Enzymbestimmung vor der Injektion (siehe S. 6).

5 Minuten vor der Injektion wurde dann der erste Blutgasentnahme aus dem in der A. radialis liegenden Katheder entnommen (weitere Blutgasentnahmen siehe S. 5).

Die Injektion des Wirkstoffes wurde von einem Anaesthesisten durchgeführt und dauerte 1 Minute. Nach dieser Zeit mußte der Proband, sofern er nicht schlief, die Augen geschlossen halten bis zum Versuchsende 4 Stunden nach der Injektion. Alle besonderen Vorkommnisse wurden auf dem Beobachtungsbogen (siehe S. 9) festgehalten.

Vier Stunden nach der Injektion erfolgte die zweite Blutentnahme zur Enzymbestimmung.

Dann wurde der Proband geweckt, der Untersucher setzte sich zu ihm ans Bett und begann, den ersten Teil des Fragebogens I mit ihm zu erarbeiten (siehe S. 9).

Im Anschluß daran begann das Hilfspersonal, den Probanden von allen Untersuchungsgeräten zu befreien.

Danach begab sich der Proband in die Bibliothek, wo der zweite Teil des Fragebogens I erarbeitet wurde (siehe S. 9). Es wurde darauf geachtet, alle besonderen Symptome, die der Proband geschildert hatte, sorgfältig niederzuschreiben.

Jetzt begann der Untersucher, die vor der Injektion gelernten Silben abzufragen (wie auf S. 7 beschrieben). Es wurde ein neues Formblatt 9841 (Anhang 3) benutzt, um die Ergebnisse niederzuschreiben. Eine -2- stand wieder für richtig erinnerte Silben, eine -1- für falsch erinnerte oder nicht benannte Silben in den ersten beiden Spalten. In der dritten Spalte wurden die richtig assoziativ erinnerten rechten Silben mit -2- oder -1- eingetragen.

Danach wurde in der auf S. 8 beschriebenen Weise nach dem vor der Injektion angefertigten Foto gefragt und das Ergebniss auf dem Formblatt für die Silbenbefragung vermerkt:

- konnte sich der Proband an das Foto erinnern, so wurde in Spalte 54 eine -2- vermerkt, andernfalls eine -1-
- konnte sich der Proband an den speziellen Bildausschnitt erinnern, so wurde eine -2- in Spalte 55 vermerkt, andernfalls eine -1-
- die Anzahl der Einzelheiten auf dem Foto, die der Proband angab wurde in Spalte 56 vermerkt
- die Anzahl der richtigen Einzelheiten auf dem Foto wurde in Spalte 57 vermerkt
- in Spalte 59 wurde eine -3- eingetragen, wenn die Fragen nach dem Foto nicht beantwortet waren.

Nun erhielt der Proband 2 Brötchen und ein Glas Selters, um sich zu stärken.

Ungefähr eine halbe Stunde danach, also 5 Stunden nach der Injektion, erhielt der Proband die Silbenliste E₂ (Ausführung wie oben beschrieben), und im Anschluß daran den zweiten Bf-S-Bogen zum Ausfüllen.

War dies alles abgeschlossen, so wurde der Spaziergang unternommen,

um das zweite Foto anzufertigen; danach war der Proband, für zweieinhalb Stunden entlassen, sofern er nicht wegen starker Beeinträchtigung seines Allgemeinbefindens durch den verabreichten Wirkstoff zu beobachten war (diese Beurteilung erfolgte anhand des EEG unter Beurteilung der Ausprägung der Nachschlafstadien durch Prof. Kugler, Abt. für Psychiatrische Neurophysiologie und EEG-Diagnostic der Psychiatrischen Klinik der Universität München).

Siebeneinhalb Stunden nach der Injektion wurde die Silbenliste E_2 abgefragt, 1/2 Stunde später die neue Silbenliste E_3 zum Lernen vorgelegt, und der Bf-S-Bogen 3 ausgefüllt (Ausführung in oben beschriebener Weise). Danach konnte der Proband nach Hause gehen, wenn er nicht unter Beobachtung stand.

Am nächsten Morgen, also 24 Stunden nach der Injektion erfolgte die Abfragung der dritten Silbenliste E_3 und des zweiten Fotos in beschriebener Weise. Eine halbe Stunde danach erfolgte das Lernen der Liste E_4 und danach das Ausfüllen von Bf-S-4.

Dann wurde der Fragebogen II (Anhang 6) ausgefüllt und der Spaziergang ins Klinikviertel unternommen, um das Foto 3 anzufertigen, das das gleiche Motiv haben sollte wie Foto 2. Die Übereinstimmung der Fotos 2 und 3 wurde in Spalte 58 des Formblattes für das Silbenabfragen RE_3 mit einer -2- vermerkt, bei Unterschied eine -1-.

Am nächsten Morgen, also 48 Stunden nach der Injektion, mußte der Proband erneut erscheinen zur Abfragung von E_4 und dem Ausfüllen von Bf-S-5. Zum Abschluß wurde dem Probanden die Probandennotiz (Anhang 7) vorgelegt, damit er zu den geforderten Punkten Stellung nehmen konnte. Eine letzte Blutentnahme zur Enzymbestimmung bildete den Abschluß des ersten Versuchskomplexes.

Zum zweiten Versuchskomplex wurden neue Silbenlisten E_5-E_8 benutzt unter Beibehaltung des gleichen Versuchablaufes.

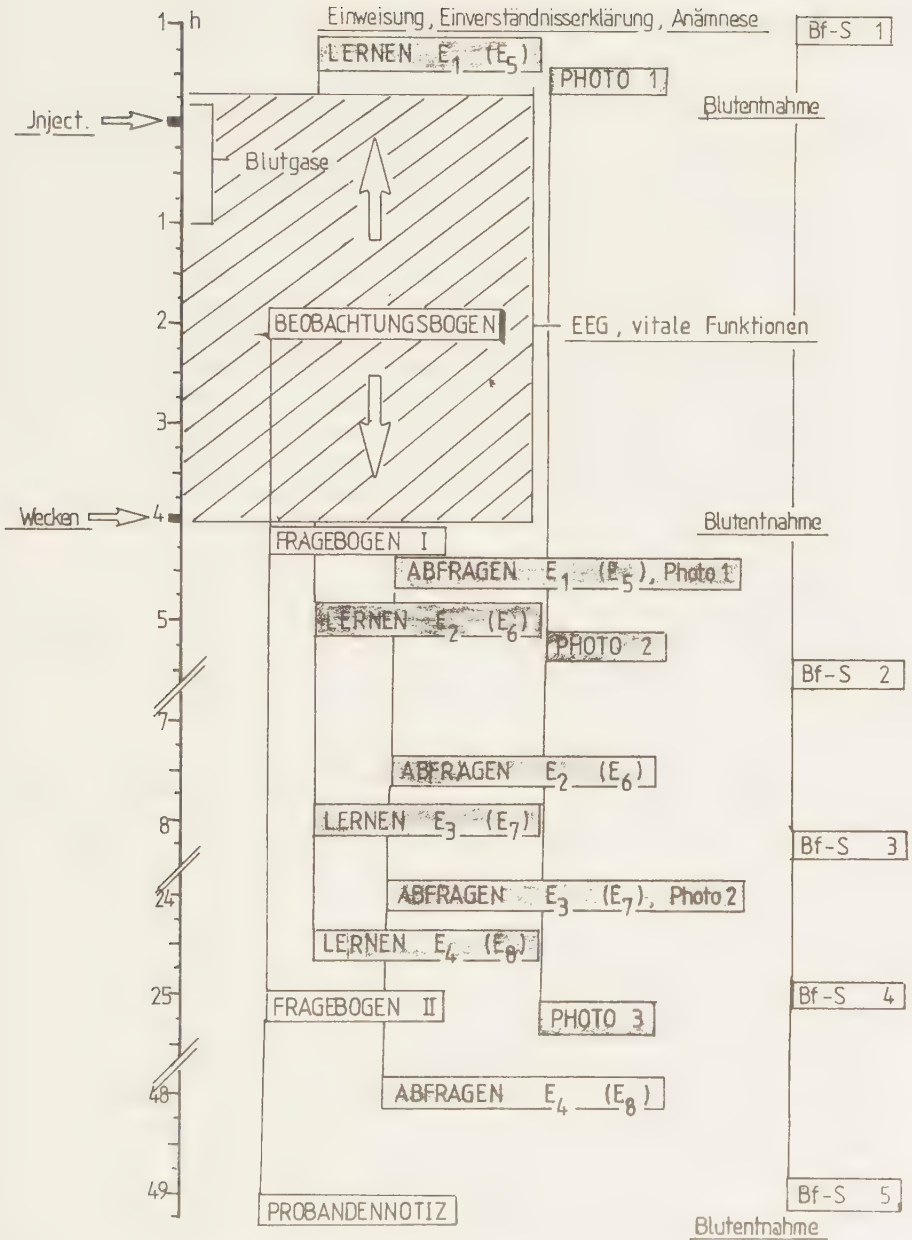


Abb. 3 Zeitlicher Ablauf des Versuchskomplexes

4. Auswertung

a. Versuch I:

Der Versuch wurde in vier Einheiten aufgegliedert, wobei jeweils das Lernen einer Silbenliste und das Abfragen derselben zu einer Meßzeit (MZ) zusammengefaßt wurden:

MZ 1: Lernen 3/4h post inj., Abfragen 4 1/2h post inj.

MZ 2: Lernen 5h post inj., Abfragen 7 1/2h post inj.

MZ 3: Lernen 8h post inj., Abfragen 24h post inj.

MZ 4: Lernen 24 1/2h post inj., Abfragen 48h post inj.

Die sieben sinnlosen Silbenpaare wurden je Meßzeit in drei Zeitabschnitten gelernt (siehe S. 14), wobei die Anzahl der richtig gelernten Silben bei der letzten Wiederholung zur Bildung folgender Variablen herangezogen wurden:

L 1: Anzahl der richtig gelernten linken Silben

R 1: Anzahl der richtig gelernten rechten Silben

B 1: Anzahl der richtig gelernten Silbenpaare

Nach etwa 5 Stunden wurden die Silben wieder abgefragt und folgende Variablen bestimmt

L 2: Anzahl der richtig erinnerten linken Silben

R 2: Anzahl der richtig erinnerten rechten Silben

B 2: Anzahl der richtig erinnerten Silbenpaare

Sodann konnten wir die Zielvariablen je Meßzeit bestimmen:

LKS: Anzahl der richtig gelernten linken Silben minus

Anzahl der richtig erinnerten linken Silben

RTS: Anzahl der richtig gelernten rechten Silben minus

Anzahl der richtig erinnerten rechten Silben

BDE: Anzahl der richtig gelernten Silbenpaare minus

Anzahl der richtig erinnerten Silbenpaare

Diese Zielvariablen wurden je Meßzeit und Proband bestimmt, der Index bei LKS, RTS, BDE gab die Meßzeit an, wobei nach der Definition von LKS, RTS und BDE (siehe S. 14 oben) ein Wert nahe 0 den besseren darstellt, das heißt, es ist nur eine geringfügige Beeinträchtigung der Merk- und Erinnerungsfähigkeit eingetreten.

Je Dosis ($D_1 = 0,5$ mg, $D_2 = 1,0$ mg, $D_3 = 2,0$ mg) wurden die Mittelwerte gebildet und die Standardabweichungen berechnet (zur Berechnung siehe 4e, S.17-19).

Diese Mittelwerte mit Standardabweichungen wurden je Dosis und in einer Dosis-Wirkungs-Beziehung graphisch dargestellt (siehe IV 1a-d S.21-24).

Da sieben Silbenpaare zu Lernen waren, errichteten wir eine Skala, die von 0-7 reichte, auf der wir die Werte für LKS, RTS und BDE eintrugen.

Die assoziative Erinnerungsfähigkeit wurde nicht ausgewertet.

b. Versuch II

Dieser Versuch wurde zu zwei Meßzeiten durchgeführt:

MZ 1: 1/4h prae inj. Anfertigung Foto 1, 4 3/4h post inj. Erinnerung an Foto 1

MZ 2: 5 1/4h post inj. Anfertigung Foto 2, 24 1/2h post inj. Erinnerung an Foto 2, 25 1/2h post inj. Anfertigung Foto 3

Zu Meßzeit 1 wurde überprüft:

- a. Erinnerung an die Aufnahme
- b. Erinnerung an den speziellen Bildausschnitt

Zu Meßzeit 2 wurde überprüft:

- a. Erinnerung an die Aufnahme
- b. Erinnerung an den speziellen Bildausschnitt
- c. Übereinstimmung der Foto 2 und 3

Je Dosis wurde die Anzahl der Probanden ermittelt, die zu Meßzeit 1 und oder Meßzeit 2 in einem der Punkte a-b bzw. a-c die Forderung nicht erfüllten (siehe IV 2 a-c S.25).

c. Feststellung der Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit

Innerhalb eines Versuchskomplexes wurde der Bf-S-Test fünfmal durchgeführt zu folgenden Meßzeiten:

MZ 1: 1h prae inj.

MZ 2: 5 1/2h post inj.

MZ 3: 8 1/4h post inj.

MZ 4: 25h post inj.

MZ 5: 49h post inj.

Die Auswertung erfolgte nur, wenn nicht mehr als drei Angaben je Fragebogen fehlten (d.h. missing data gleich 10%).

Die Eigenschaftswörter wurden folgendermaßen in ein Punktsystem eingeordnet (3 ; 29):

0 Punkte: für ein Kreuz hinter einem Eigenschaftswort, das den positiven Pol eines Begriffspaars bildete.

1 Punkt: für ein Kreuz in der Rubrik "weder - noch"

2 Punkte: für ein Kreuz hinter einem Eigenschaftswort, das den negativeren Pol eines Begriffspaares bildete.

Somit erhielt jede der 28 Zeilen einen Wert, deren Summe den Gesamtrohwert ergaben. Dieser Gesamtrohwert erlaubte eine objektivierbare Aussage über die jeweilige Beeinträchtigung des subjektiven Befindens des Probanden (29).

Nachdem die Mittelwerte der Gesamtrohwerte je Dosis und Meßzeit errechnet waren (s. 4e) wurden sie je Dosis (D_1 , D_2 , D_3) und in Dosis - Wirkungsbeziehung in ein Diagramm eingetragen (IV 3 a-d).

d. Feststellung der Nebenwirkungen

Zur Feststellung der Nebenwirkungen wurden die folgenden Fragebögen zur Beurteilung herangezogen:

Beobachtungsbogen

Fragebogen I (Anhang 5)

Fragebogen II (Anhang 6)

Probandennotiz (Anhang 7)

Als Meßzeiten wählten wir die drei folgenden Zeitabschnitte:

MZ 1: 10 Min. prae inj. bis 4h post inj.

MZ 2: 4h post inj. bis 4 1/2h post inj.

MZ 3: 4 1/2h post inj. bis 24h post inj.

Der Beobachtungsbogen und ein Teil des Fragebogens I wurde zur Erstellung der Symptome zur Meßzeit 1, der zweite Teil des Fragebogens I zur Erstellung der Symptome zur Meßzeit 2, der Fragebogen II zur Erstellung der Symptome zur Meßzeit 3 benutzt. Die Probandennotiz enthielt Hinweise zu Symptomen während aller drei Meßzeiten.

Nach Abschluß aller Versuche wurde eine Liste von Symptomen erstellt. Die aufgetretene Anzahl jedes einzelnen Symptomes wurde graphisch dargestellt, aufgeschlüsselt nach Dosis (D_1 , D_2 , D_3) und Meßzeit.

e. Statistik

Die Mittelwertberechnung der jeweiligen Meßwerte erfolgte nach:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

: Anzahl der Meßwerte
: Meßwerte

Die Standardabweichungen wurden nach folgender Formel bestimmt:

$$s = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

: Anzahl der Meßwerte
: Meßwerte

In einer vergleichbaren Betrachtung der beiden Präparate waren die Mittelwerte simultan zu vergleichen.

Wir wählten dazu die Varianzanalyse aus, hier, da drei Faktoren die Meßergebnisse beeinflussen, die dreifaktorielle Varianzanalyse.

Bei dieser Varianzanalyse wird eine Nullhypothese H_0 formuliert, die besagt, daß die beobachteten Mittelwerte verschiedenen definierter Datengruppen Stichproben aus einer einheitlichen Grundgesamtheit (mit einem Mittelwert und einer Varianz) sind. Wir hatten nun zu prüfen, ob wir diese Nullhypothese H_0 zu verwerfen (d.h. die Mittelwerte der Datengruppen sind signifikant verschieden) oder sie anzunehmen hatten (d.h. die Mittelwerte unterscheiden sich nicht voneinander, abgesehen von Zufallsschwankungen).

1. Modellgleichung für dreifaktorielle Varianzanalyse

$$x_{ijk} = \mu + \alpha_i + \alpha_{ij} + \alpha_k + \alpha_{ik} + e_{ijk}$$

- μ : Mittelwert der einheitlichen Grundgesamtheit
- i : Laufzahl der Reihenfolgen ($i = 1, 2$)
- j : Laufzahl der Probanden ($j = 1, 2, 3, \dots, 6$)
innerhalb der Reihenfolge und Dosis
- k : Laufzahl der Präparate ($k = 1, 2$)
- x_{ijk} : Beobachtung über die Meßzeitpunkte des j Probanden in der i Reihenfolge unter dem k . Präparat, konstant für jede Gruppe
- α_i : Reihenfolgeeffekt, konstant für jede Gruppe
- α_{ij} : Probandeneffekt (randomisiert)
- α_k : Präparateeffekt, konstant für jede Gruppe

α_{ik} : Wechselwirkung zwischen den Reihenfolgen
und den Präparaten

e_{ijk} : Restfehler werden als unabhängig voneinander
und normal verteilt angenommen

Den Berechnungen wurden folgende Gleichungen zugrunde gelegt:

1. Mittelwert der Beobachtungen der i-ten Klasse

$$\bar{X}_i = \frac{\sum_{j=1}^n x_{ij}}{n_i}$$

2. Standardabweichung der Beobachtungen der i-ten Klasse

$$S_i = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n x_{ij}^2 - n \bar{X}_i^2}{n-1}}$$

3. Summe der Beobachtungen der i-ten Klasse

$$\text{Sum}_i = \sum_{j=1}^n x_{ij}$$

4. Gesamtquadratsumme

$$SS_{\text{total}} = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}^2 - \frac{(\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij})^2}{\sum_{i=1}^k n_i}$$

5. Quadratsumme zwischen den Mittelwerten der Klassen

$$SS_{\text{zwischen}} = \sum_{i=1}^k \frac{(\sum_{j=1}^{n_i} x_{ij})^2}{n_i} - \frac{(\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij})^2}{\sum_{i=1}^k n_i}$$

6. Fehlerquadratsumme = Quadratsumme innerhalb der Klassen

$$SS_{\text{innerhalb}} = SS_{\text{total}} - SS_{\text{zwischen}}$$

7. Anzahl der Freiheitsgrade von SS_{zwischen}

$$df_1 = k - 1$$

8. Anzahl der Freiheitsgrade von $SS_{\text{innerhalb}}$

$$df_2 = \sum_{i=1}^k n_i - 1$$

9. Gesamtheit der Freiheitsgrade

$$df_3 = df_1 + df_2 = \sum_{i=1}^k n_i - 1$$

10. Durchschnittsquadrat zwischen den Klassen

$$MS_{\text{zwischen}} = \frac{SS_{\text{zwischen}}}{df_1}$$

11. Durchschnittsquadrat innerhalb der Klassen

$$MS_{\text{innerhalb}} = \frac{SS_{\text{innerhalb}}}{df_2}$$

12. F - Wert

$$F = \frac{MS_{\text{zwischen}}}{MS_{\text{innerhalb}}}$$

Die Fotoauswertung und die Unterschiede bei den Nebenwirkungen wurden mit dem Mc-Nemar Test in der Vier-Felder Tafel

PRÄPARAT 1

Beobachtung	ja	nein	
ja	a	b	a + b
nein	c	d	c + d
	a + c	b + d	n

PRÄPARAT 2

Abb. 4 Vier-Felder Tafel

Die Berechnung erfolgte nach

$$\chi^2 = \frac{a \cdot d - b \cdot c}{b + c}$$

wobei der errechnete χ^2 -Wert größer als der kritische Bereich:

$$\chi^2 = 3,84$$

sein mußte, um die Nullhypothese H_0 zu verwerfen, d.h., daß ein Unterschied zwischen den Präparaten besteht.

Die Berechnung der Statistik erfolgte durch den Fachbereich Physikochemie und Informatik Department Biometrie und Statistik der Firma Schering AG, Berlin - Bergkamen

IV. E R G E B N I S S E

a. 0,5 mg/70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM

In den Mittelwertdiagrammen der LKS, RTS und BDE zeigen sich geringfügige Unterschiede der Ausgangswerte MZ 1, von denen aus eine Verbesserung der Merk- und Erinnerungsfähigkeit in MZ 2 festzustellen ist. Davon ausgehend, verschlechtert sich die Merk- und Erinnerungsfähigkeit in MZ 3 und MZ 4 zusehends.

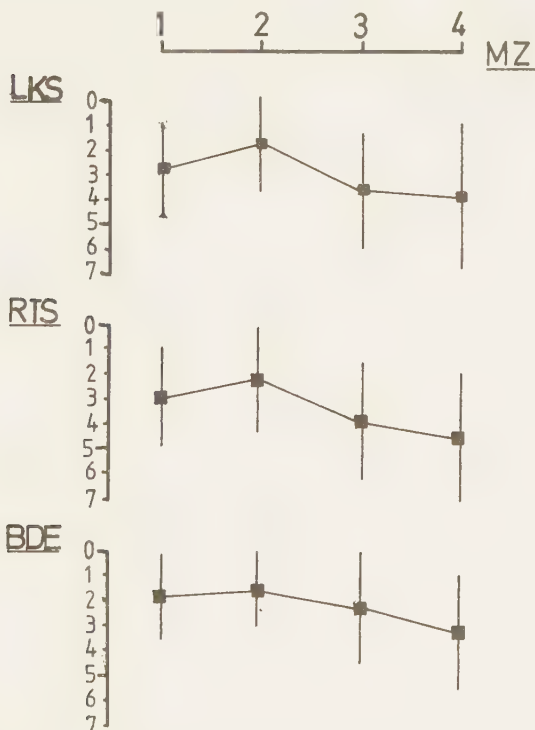


Abb. 6 Einfluß auf die Merk- und Erinnerungsfähigkeit bei Gabe von 1,0 mg/kg KG LORMETAZEPAM

b. 1,0 mg/70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM

Ausgehend von annähernd gleichen Ausgangswerten in MZ 1 aller drei Größen, bemerkbar nur eine Verbesserung der Merk- und Erinnerungsfähigkeit in MZ 2, eine Verschlechterung derselben unter den Ausgangswert in MZ 3 und keine merkliche Änderung in MZ 4.

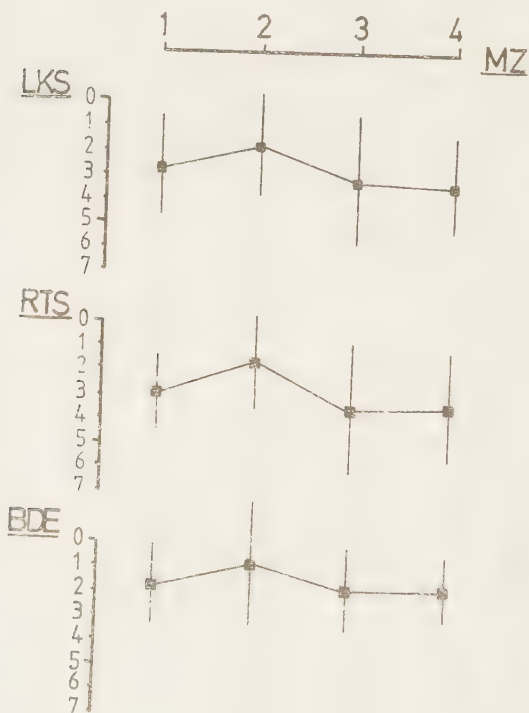


Abb. 7 Einfluß auf die Merk- und Erinnerungsfähigkeit bei Gabe von 1,0 mg/kg KG LORMETAZEPAM

c. 2,0 mg/70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM

Ausgehend von annähernd gleichen Ausgangswerten der drei Größen in MZ 1 bemerken wir eine deutliche Verschlechterung der Merk- und Erinnerungsfähigkeit in MZ 2 und auch MZ 3, die sich in MZ 4 wiederum verbessert, allerdings ohne den Ausgangswert zu erreichen.

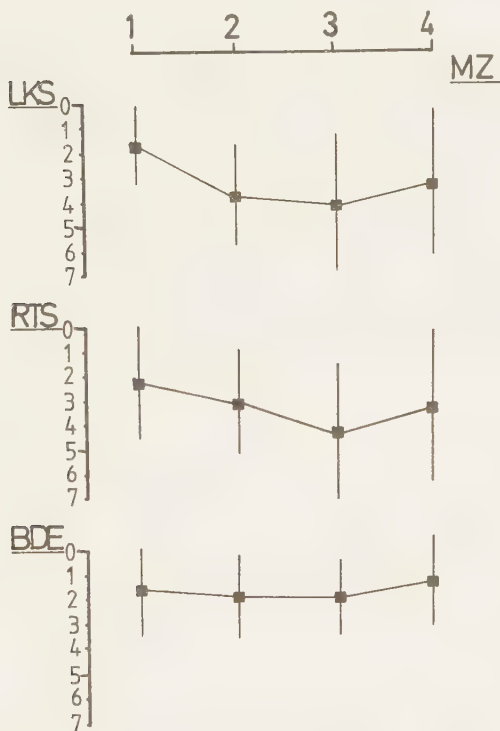


Abb. 8 Einfluß auf die Merk- und Erinnerungsfähigkeit bei Gabe von 2,0 mg/kg KG LORMETAZEPAM

d. Einfluß der Dosis auf die Merk- und Erinnerungsfähigkeit

Wir sehen mit steigender Dosierung $D_1 = 0,5$ mg; $D_2 = 1,0$ mg; $D_3 = 2,0$ mg eine zunehmende Verbesserung der Merk- und Erinnerungsfähigkeit in MZ 1. Diese Verbesserung nimmt bei den Dosierungen D_1 und D_2 in MZ 2 zu, während sie bei der höchsten Dosierung D_3 merklich abnimmt.

In MZ 3 sehen wir dann einen Abfall der Merk- und Erinnerungsfähigkeit bei den Dosierungen D_1 und D_2 , eine weitere Verschlechterung bei der Dosierung D_3 .

In MZ 4 erfolgt eine weitere Verschlechterung bei D_1 , eine Angleichung bei D_2 und eine Verbesserung bei D_3 ; bei allen drei Dosierungen ist in MZ 4 eine Verschlechterung der Merk- und Erinnerungsfähigkeit im Gegensatz zu MZ 1 zu bemerken.

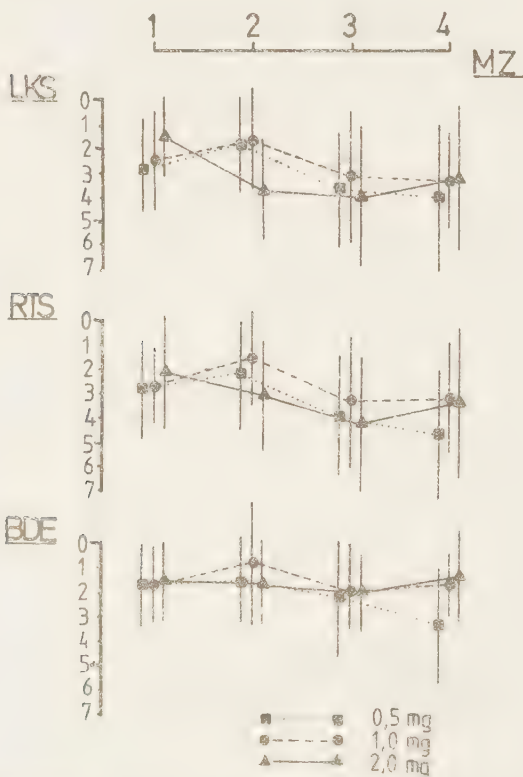


Abb. 1. Einfluß der Dosis auf die Merk- und Erinnerungsfähigkeit

2. Versuch IIa. $D_1 = 0,5 \text{ mg} / 70 \text{ kg Körpergewicht LORMETAZEPAM}$ b. $D_2 = 1,0 \text{ mg} / 70 \text{ kg Körpergewicht LORMETAZEPAM}$ c. $D_3 = 2,0 \text{ mg} / 70 \text{ kg Körpergewicht LORMETAZEPAM}$ MZ 1MZ 2

	<u>Erinnerung an:</u>		<u>Erinnerung an:</u>		<u>Übereinstimmung</u>
	1.Photo	spez.Bildausschn.	2.Photo	spez.Bildausschn.	Photo 2 u. Photo 3
D_1					
ja	12	12	12	12	12
nein	0	0	0	0	0
D_2					
ja	12	12	12	12	12
nein	0	0	0	0	0
D_3					
ja	11	11	12	12	12
nein	1	1	0	0	0

Tab. 1

Lediglich einmal wurde beobachtet, daß das Photo, das vor der Injektion des Prüfpräparates angefertigt wurde, nicht erinnert werden konnte ($D_3 = 2,0 \text{ mg} / 70 \text{ kg KG}$)

1.1.5. - Test

2. Die Test- und Beobachtungs- und -zeiten

Wir sehen in MZ 1 einen mittleren Wert zur Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit die sich nach der Schlafphase in MZ 2 deutlich verringert (bessere Stimmungslage der Probanden). In MZ 3 beobachten wir eine Beeinträchtigungslage, die in MZ 4 und MZ 5 nur unwesentlich abweicht.

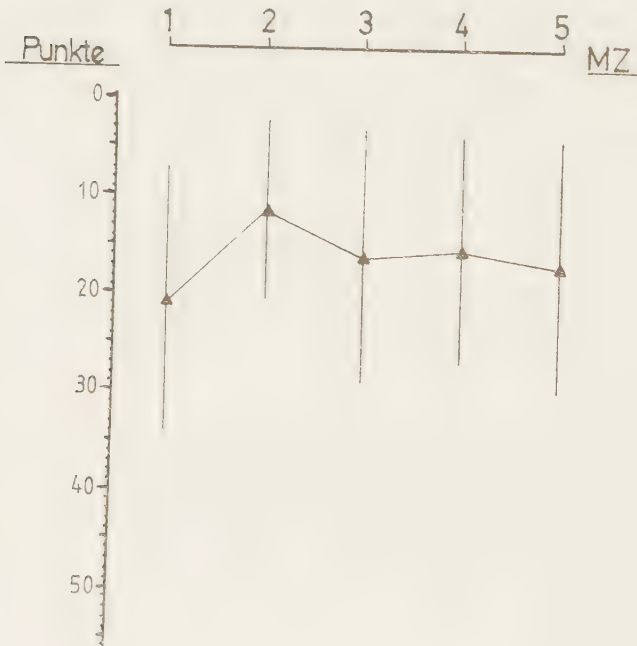


Abb. 10 Einfluß auf die subjektive Befindlichkeit bei Gabe von 0,5 mg/kg KG Lormetazepam

b. 1,0 mg/70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM

Wir sehen in MZ 1 einen mittleren Wert zur Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit, der sich in MZ 2, MZ 3, MZ 4 und MZ 5 nur geringfügig ändert.

Die großen Standardabweichungen sprechen für die große interindividuelle Streubreite.

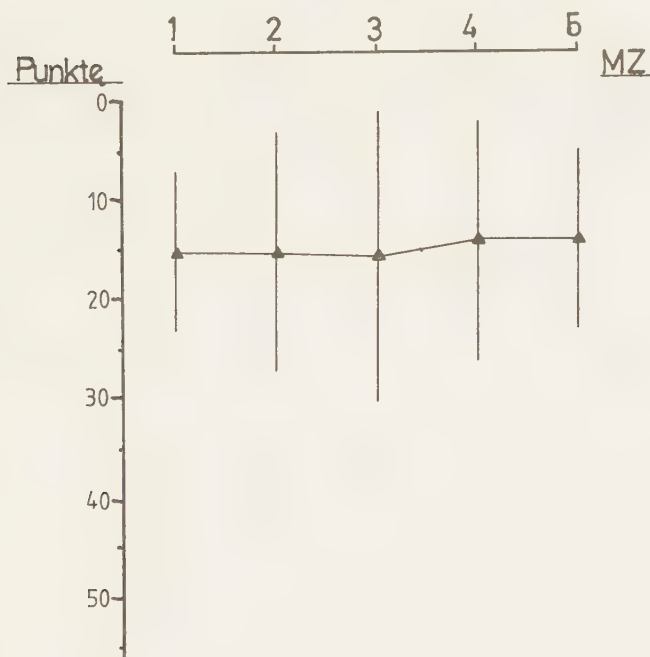


Abb. 11 Einfluß auf die subjektive Befindlichkeit bei Gabe von
1,0 mg / 70 kg KG

c. 2,0 mg/70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM

Wir sehen in MZ 1 einen niedrigen Wert zur Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit.

Zu MZ 2 sehen wir eine Erhöhung der Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit der Punktwert verändert sich um ca. 4 Punkte.

In MZ 3 bemerken wir eine Verringerung der Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit auf den in MZ 1 erreichten Wert, der sich in MZ 4 und MZ 5 nur geringfügig verändert.

Die Standardabweichungen sind gering.

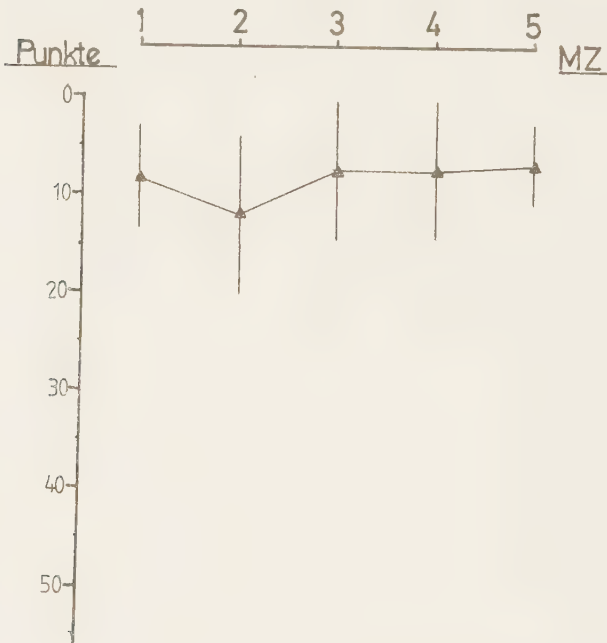


Abb. 12 Einfluß auf die subjektive Befindlichkeit bei Gabe von
2,0 mg / 70 kg KG

d. Einfluß der Dosis auf die Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit

In MZ 1 sehen wir einen von der Dosis 0,5 mg über 1,0 mg zu 2,0 mg einen abfallenden Wert der Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit.

In MZ 2 sinkt der Wert bei der Dosis 0,5 mg ab, bei der Dosis 1,0 mg bleibt er gleich, bei der Dosis 2,0 mg steigt er an. Die Werte der Dosen 0,5 mg und 2,0 mg sind annähernd gleich, während der Wert der Dosis 1,0 mg niedriger ist.

In MZ 3 steigt der Wert der Dosis 0,5 mg wieder an, der Wert der Dosis 2,0 mg sinkt wieder ab, der Wert der Dosis 1,0 mg bleibt gleich. Die Werte der Dosen von 0,5 mg und 1,0 mg liegen höher als der Wert der Dosis 2,0 mg

In MZ 4 und MZ 5 treten in allen drei Dosen nur noch geringfügige Änderungen des Wertes ein.

Wir sehen bei der Dosis von 2,0 mg deutlich geringer Standardabweichungen als bei den Dosen von 0,5 mg und 1,0 mg.

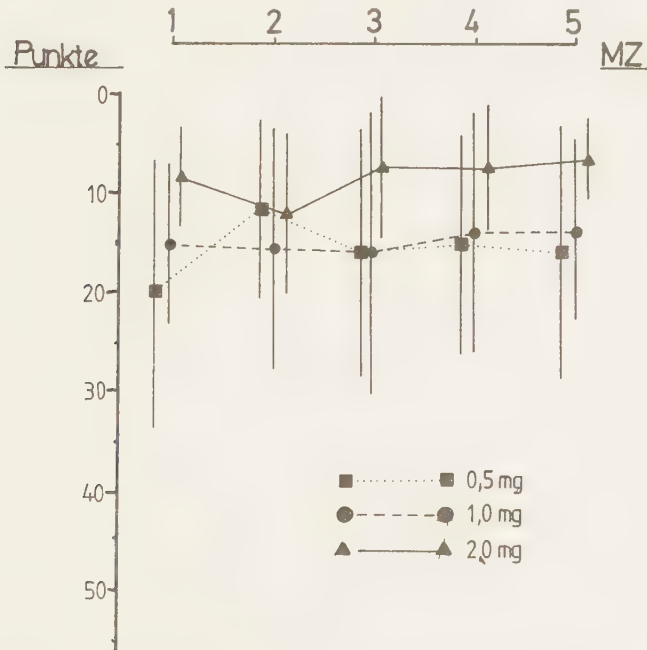


Abb. 13 Einfluß der Dosis auf die Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit

4. Nebenwirkungen

a. 0,5 mg/70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM

Wir sehen, daß 5 Probanden trockene Mundschleimhaut in MZ 2 und 3 Probanden in MZ 3 gehabt haben, 3 Probanden sind während der Beobachtungszeit auf der Liege sehr unruhig gewesen. 2 Probanden haben über Konzentrationsstörungen in der Abklingphase, 2 Probanden über schwerfällige Sprache direkt nach dem Aufstehen von der Liege geklagt. 2 Probanden haben ein Kältegefühl während der Injektion gehabt. Ja 1 Proband hat über Visionen (MZ 1) Atemnot (MZ 1), Harndrang (MZ 1) und Hitzegefühl bei der Injektion berichtet.

Der Proband mit der Atemnot hat diese auch bei der Injektion von Flunitrazepam gezeigt.

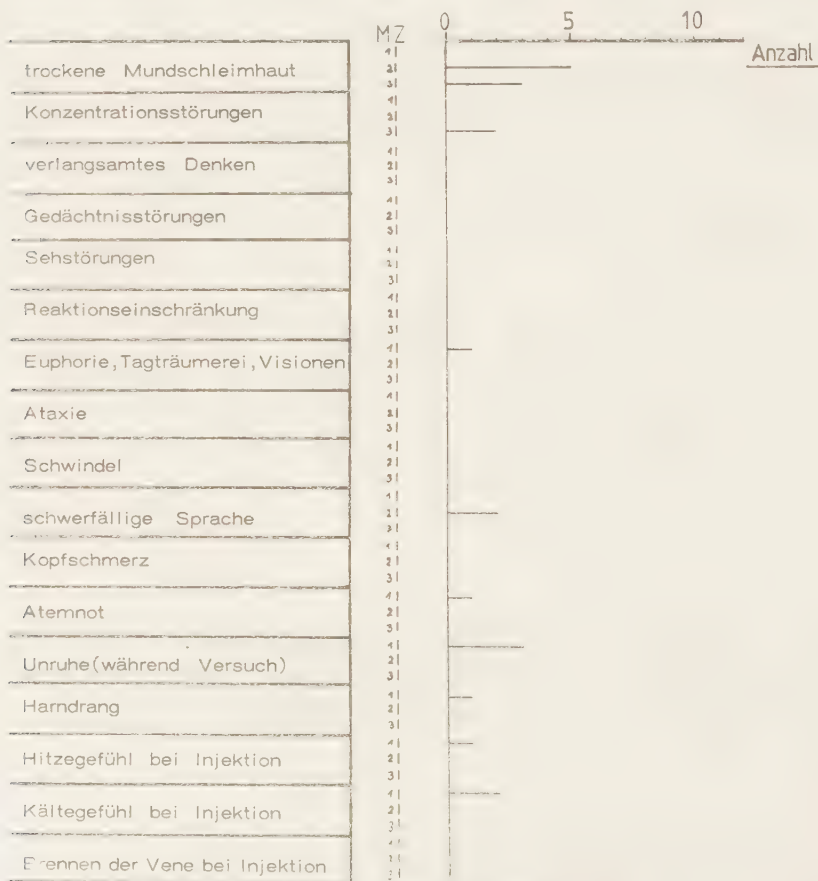


Abb.14 Nebenwirkungen bei Gabe von 0,5 mg / 70 kg KG

b. 1,0 mg/70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM

Wir sehen, daß 7 Probanden zu MZ 2, bzw. 2 Probanden zu MZ 3 trockene Mundschleimhaut gehabt haben. 4 Probanden haben über schwerfällige Sprache in MZ 2 geklagt. Je drei Probaden haben über verlangsamtes Denken (MZ 3) und Schwindel (MZ 3) geklagt (Schwindel ist in MZ 2 noch einmal beobachtet worden. Je 1 Proband hat über Gedächtnisstörungen (MZ 1 und MZ 3), Visionen (MZ 1), Ataxie (MZ 2), Kopfschmerz (MZ 1), Atemnot (MZ 1), Unruhe während Versuch (MZ 1) und Hitzegefühl bei Injektion (MZ 1) berichtet.

Der Proband mit der Atemnot hat diese auch bei der Injektion von Flunitrazepam gezeigt.

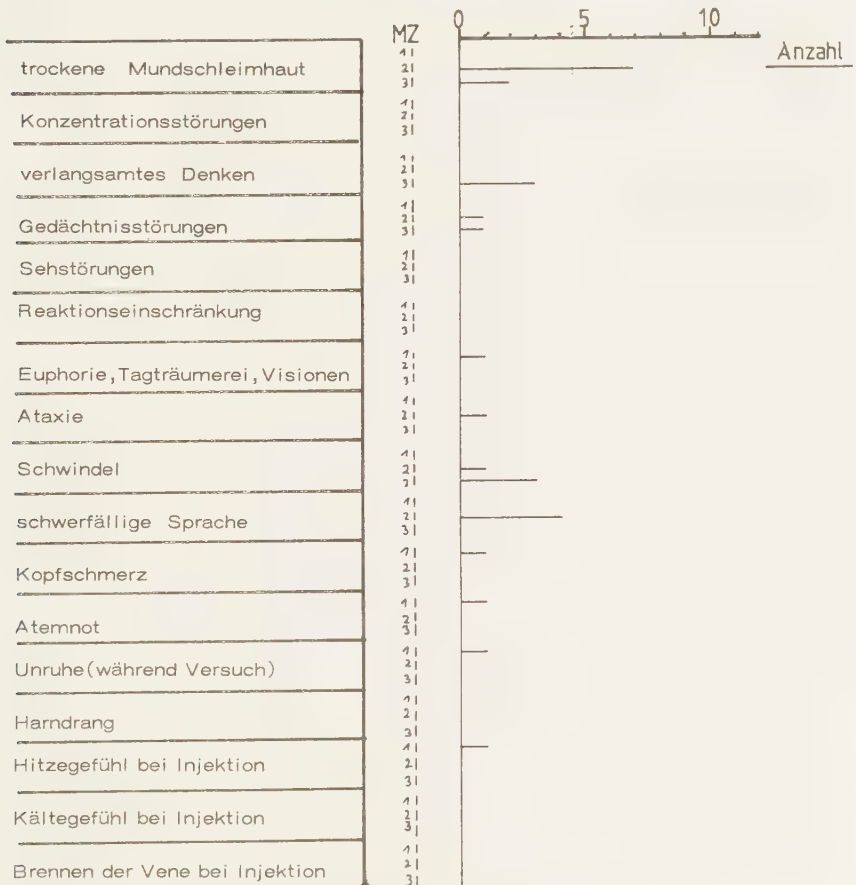


Abb. 10 Nebenwirkungen bei Dose von 1,0 mg/70 kg KG

c. 2,0 mg/70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM

Wir sehen, daß 5 Probanden sehr unruhig während des Versuches gewesen sind. 4 Probanden haben über Visionen nach der Injektion (MZ 1) berichtet. 3 Probanden haben über trockene Mundschleimhaut geklagt, 1 Proband während des Versuches (MZ 1). Je 2 Probanden haben über Konzentrationsstörungen in 'MZ 2 (1 Proband in MZ 3) Sehstörungen in MZ 1 und Schwindel in MZ 2 berichtet. Je 1 Proband hat über verlangsamtes Denken (MZ 2), Gedächtnisstörungen (MZ 2), Reaktionseinschränkung (MZ 3) schwerfällige Sprache (MZ 1) und Brennen der Vene bei Injektion (MZ 1) geklagt.

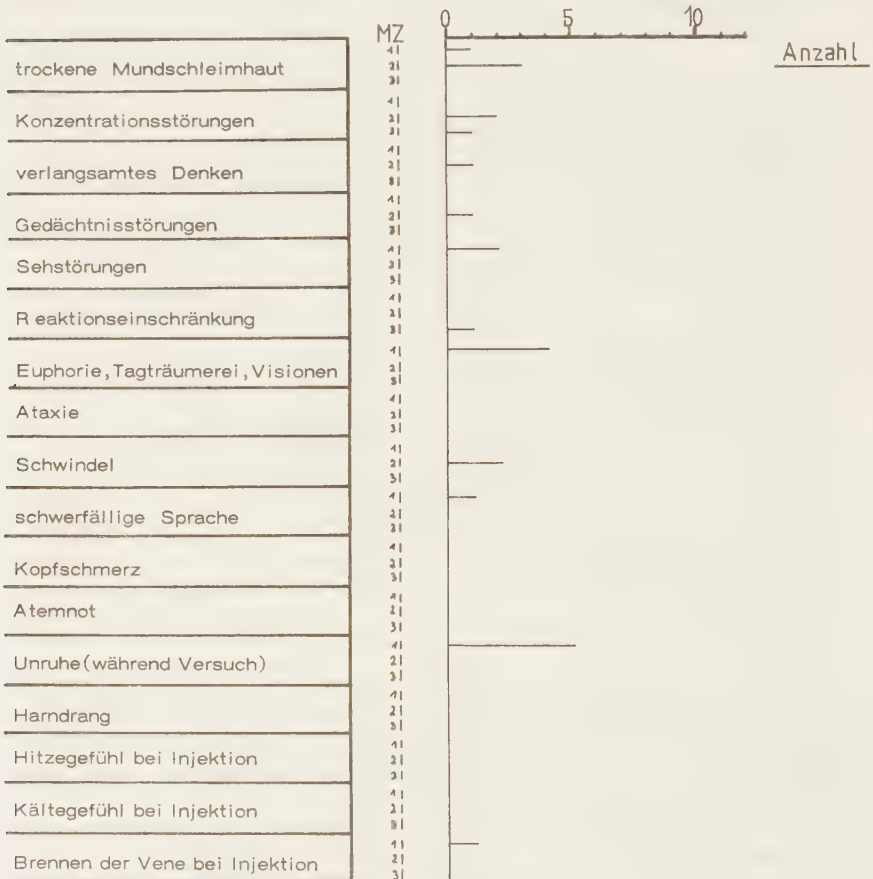


Abb. 16: Nebenwirkungen bei Gabe von 2,0 mg/70 kg KG

5. Vergleichende Betrachtung Lormetazepam versus Flunitrazepam

1. Verdachtsschlüssel

Nach Abschluß der 72 Versuche versuchten wir anhand der bisher zusammengetragenen Daten herauszubekommen, welcher Wirkstoff bei welchem Versuch eingesetzt wurde. Wir fertigten zum Versuch I für jeden Probanden eine Prozentliste der gelernten und erinnerten Silben und eine graphische Darstellung beider Versuchskomplexe an (). beachteten den Versuch II, und erstellten für jeden Probanden für beide Versuchskomplexe einen Symptombogen (). Sodann verglichen wir die Daten beider Versuchskomplexe und teilten nach folgenden Kriterien in zwei Gruppen ein:

<u>- Gruppe I</u>	<u>Gruppe II</u>
- Beeinträchtigung des Lernvorganges ausgeprägter	- weniger Beeinträchtigung des Lernvorganges schwächer
- Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens stärker	- Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens schwächer
- Amnesien häufig	- Amnesien weniger häufig

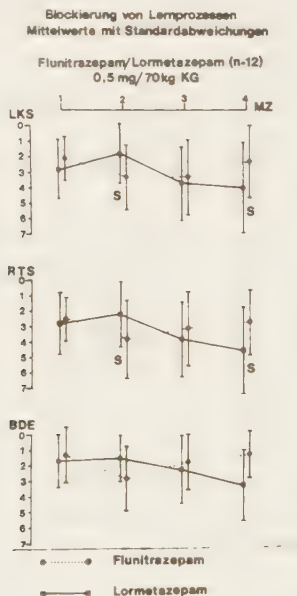
Da wir aus Voruntersuchungen über Flunitrazepam Amnesien und Beeinträchtigungen der Merk- und Erinnerungsfähigkeit bei diesem Wirkstoff erwarteten, legten wir die Gruppe I als Flunitrazepam-Versuche, die Gruppe II als Lormetazepam- Versuche fest, und kamen zu folgendem Ergebnis:

Lediglich in 9 von 36 Versuchen ermittelten wir eine falsche Zuordnung der Versuche zu den Wirkstoffgruppen.

2. Versuch I LORMETAZEPAM / FLUNITRAZEPAM

a. 0,5 mg/70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM / FLUNITRAZEPAM

Im Gegensatz zu Lormetazepam verschlechtert sich bei Gabe von Flunitrazepam die Merk- und Erinnerungsfähigkeit in MZ 2 bei günstiger Beeinflussung von Flunitrazepam in MZ 1. Diese Verhältnisse kehren sich bis MZ 4 um, sodaß hier eine günstigere Beeinflussung durch Flunitrazepam festzustellen ist. (Sträßner 1978). Signifikante Unterschiede ($\alpha = 0,1$) sind mit einem (S) markiert.



S = signifikanter Unterschied auf dem Niveau $\alpha = 0,1$

LKS = richtig gelernt minus richtig erinnert links zählen

RTS = richtig gelernt minus richtig erinnert rechts zählen

BDE = richtig gelernt minus richtig erinnert alternativ

MZ = Zeitzeit 1: Lern: V4 ald, präz. applicationne
beall: 4 V2 ald, post applicationne

Zeitzeit 2: Lern: 5 ald, post ald,
beall: 7 V2 ald, post ald,

Zeitzeit 3: Lern: 7 ald, post ald,
beall: 9 ald, post ald,

Zeitzeit 4: Lern: 9 ald, post ald,
beall: 11 ald, post ald,

Abb. 17: Blockierung von Lernprozessen bei Gabe von Flunitrazepam /
Lormetazepam 0,5 mg/70 kg KG

b. 1,0 mg/70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM / FLUNITRAZEPAM

Auch bei Gabe von 1,0 mg/70 kg KG sehen wir eine günstigere Beeinflussung der Merk- und Erinnerungsfähigkeit durch Flunitrazepam in MZ 1 bei deutlich negativer Beeinflussung in MZ 2 als bei Gabe von Lormetazepam. Bei beiden Wirkstoffen wird in MZ 3 und MZ 4 der Ausgangswert nicht erreicht, signifikante Unterschiede ($\alpha=0,1$) sind mit einem (S) gekennzeichnet (Sträßner 1978).

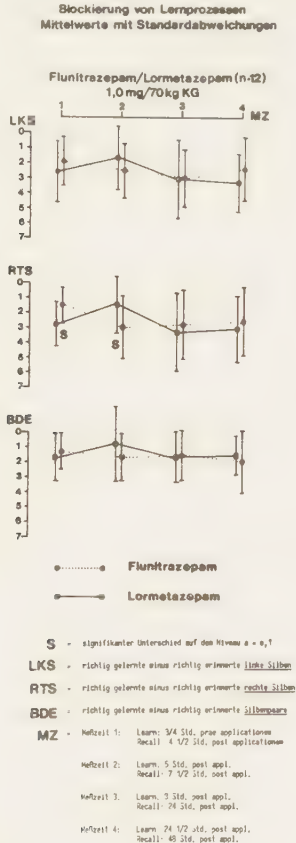


Abb. 18: Blockierung von Lernprozessen bei Gabe von Flunitrazepam / Lormetazepam 1,0 mg/70 kg KG

c. 2,0 mg/70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM / FLUNITRAZEPAM

Wir sehen in MZ 1 eine günstigere Beeinflussung durch Lormetazepam, bei gleicher Verschlechterung durch beide Präparate in MZ 2. Allerdings erholt sich die Merk- und Erinnerungsfähigkeit bei Gabe von Lormetazepam deutlich besser als bei Gabe von Flunitrazepam (Sträöner 1978). Signifikante Unterschiede ($\alpha = 0,1$) sind mit (S) gekennzeichnet.

Blockierung von Lernprozessen
Mittelwerte mit Standardabweichungen

Flunitrazepam/Lormetazepam (n=12)
2,0 mg/70 kg KG



○ Flunitrazepam
● Lormetazepam

S = signifikanter Unterschied auf dem Niveau $\alpha = 0,1$

LKS = richtig gelerntes minus richtig erinnerte linke Silben

RTS = richtig gelerntes minus richtig erinnerte rechte Silben

BDE = richtig gelerntes minus richtig erinnerte Silbengänge

MZ = Messzeit 1: Lern. 1/4 jld, präse applicationem
Recall. 4 1/2 jld, post applicationem

Messzeit 2: Lern. 5 jld, post appl.
Recall. 7 1/2 jld, post appl.

Messzeit 3: Lern. 7 jld, post appl.
Recall. 7 1/2 jld, post appl.

Messzeit 4: Lern. 21 1/2 jld, post appl.
Recall. 4 1/2 jld, post appl.

Abb. 19: Blockierung von Lernprozessen bei Gabe von Flunitrazepam / Lormetazepam 2,0 mg/70 kg KG

d. Dosiswirkungsbeziehungen LORMETAZEPAM / FLUNITRAZEPAM

Wir sehen entgegengesetzte Verläufe: während bei Dosissteigerung die Merk- und Erinnerungsfähigkeit günstig durch Lormetazepam beeinflusst wird, verschlechtert sich dieselbe bei Gabe von Flunitrazepam. Diese Verhältnisse kehren sich unmittelbar nach der Schlafphase (MZ 2) um, eine deutliche Verschlechterung bei Dosissteigerung von Lormetazepam steht einer Verbesserung bei Dosissteigerung von Flunitrazepam gegenüber. Ebenso ist ein deutlich verstärkter Überhang bei Dosissteigerung von Flunitrazepam im Gegensatz zu Lormetazepam zu vermerken (Sträßner 1978).

(Statistisch ist in keinem Fall eine Dosis-Wirkungsbeziehung gegeben).

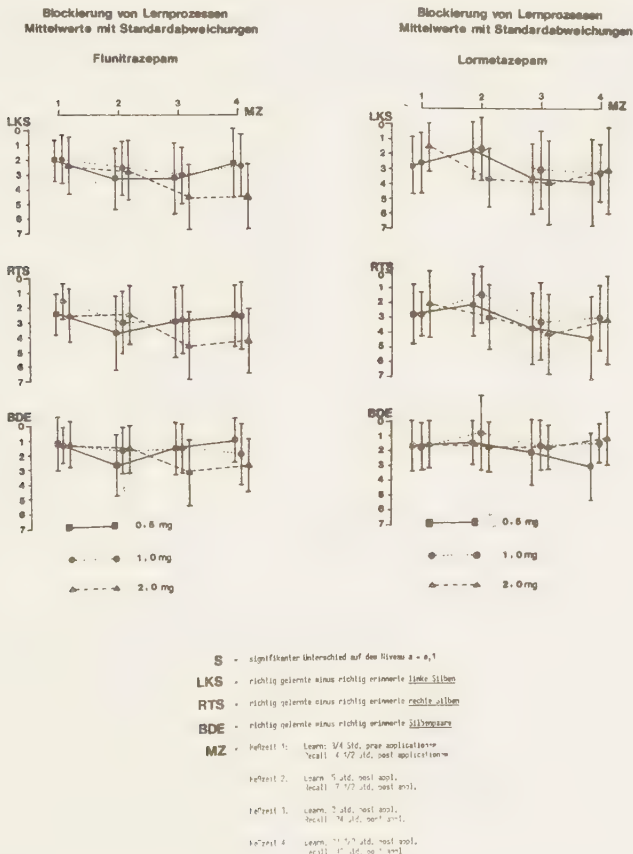


Abb. 20: Blockierung von Lernprozessen, Dosiswirkungsbeziehungen
Flunitrazepam / Lormetazepam

3. Versuch II

a. $D_1 = 0,5 \text{ mg} / 70 \text{ kg Körpergewicht LORMETAZEPAM} / \text{FLUNITRAZEPAM}$

b. $D_2 = 1,0 \text{ mg} / 70 \text{ kg Körpergewicht LORMETAZEPAM} / \text{FLUNITRAZEPAM}$

c. $D_3 = 2,0 \text{ mg} / 70 \text{ kg Körpergewicht LORMETAZEPAM} / \text{FLUNITRAZEPAM}$

	MZ 1		MZ 2		
	Erinnerung an:		Erinnerung an:		Übereinstimmung
	1. Photo	Spez.Bildausschn.	2. Photo	spez.Bildausschn.	Photo 2 u. Photo 3
D ₁ Ja					
LOR	12	12	12	12	12
FLU	11	11	12	12	11
D ₁ nein					
LOR	0	0	0	0	0
FLU	1	1	0	0	1
D ₂ Ja					
LOR	12	12	12	12	12
FLU	11	11	12	12	12
D ₂ nein					
LOR	0	0	0	0	0
FLU	1	1	0	0	0
D ₃ Ja					
LOR	11	11	12	12	12
FLU	12	12	12	12	11
D ₃ nein					
LOR	1	1	0	0	0
FLU	0	0	0	0	1

Tab. 2

Ein Proband vergaß nach Gabe von $0,5 \text{ mg} / \text{kg KG Flunitrazepam}$, daß er vor der Injektion ein Photo angefertigt hatte und fotografierte bei dem 3.Photo ein ähnliches, aber anderes Motiv als beim 2.Photo. Ebenso konnte bei Gabe von $1,0 \text{ mg} / \text{kg KG Flunitrazepam}$ ein Proband das 1.Photo erst nach Aufforderung erinnern. Bei Gabe von $2,0 \text{ mg} / \text{kg KG Lormetazepam}$ konnte sich ein Proband erst nach Aufforderung an das 1.Photo erinnern, aber nicht an den speziellen Bildausschnitt. Bei Gabe von Flunitrazepam ($2,0 \text{ mg} / \text{kg KG}$) konnte ein Proband das 3.Photo nicht vom gleichen Motiv anfertigen, wie vom 2.Photo.

Die statistische Auswertung nach McNemar (s.S.19) ergab in keinem Fall einen signifikanten Unterschied.

4. Bf-S Test

a. 0,5 mg/70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM / FLUNITRAZEPAM

Ausgehend von annähernd gleichen Ausgangswerten bemerken wir eine deutliche Anhebung der Stimmungslage in MZ 2, bei Gabe von Lormetazepam stärker als bei Gabe von Flunitrazepam, während sich die Stimmungslage in MZ 3 - MZ 5 auf einen mittleren Wert bei beiden Präparaten einpendelt.

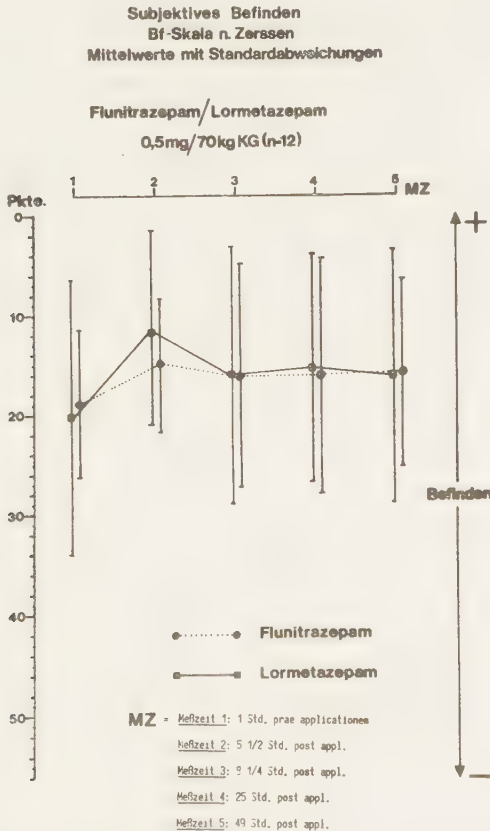


Abb. 21: Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit bei Gabe von 0,5 mg/70 kg KG Flunitrazepam/Lormetazepam

b. 1,0 mg/70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM / FLUNITRAZEPAM

Bei Gabe von Lormetazepam ist keine merkliche Änderung der Stimmungslage zu beobachten, während bei Gabe von Flunitrazepam eine Beeinträchtigung der Stimmungslage in MZ 2 festzustellen ist, die sich aber deutlich in MZ 3 und MZ 4 verbessert.

Subjektives Befinden
Bf-Skala n. Zerssen
Mittelwerte mit Standardabweichungen

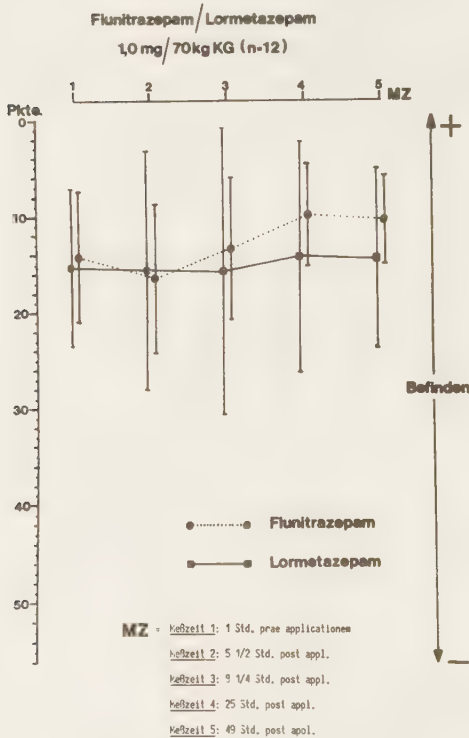


Abb. 22: Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit bei Gabe von 1,0 mg/70 kg KG Flunitrazepam / Lormetazepam

c. 2,0 mg/70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM / FLUNITRAZEPAM

Wir sehen eine deutliche Verschlechterung der Stimmungslage in MZ 2, wobei jedoch die Gabe von Flunitrazepam einen deutlich stärkeren Effekt ausübt, als die Gabe von Lormetazepam. Im Gegensatz zur Gabe von Flunitrazepam normalisiert sich die Stimmungslage bei Gabe von Lormetazepam sofort wieder.

Subjektives Befinden
Bf-Skala n. Zerssen
Mittelwerte mit Standardabweichungen

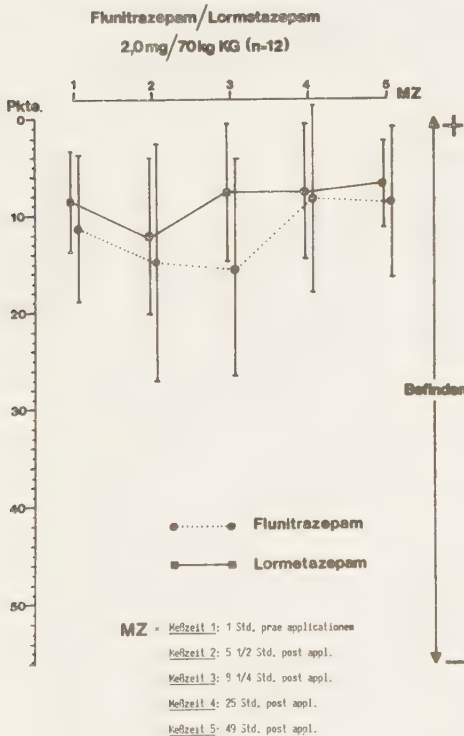


Abb. 23: Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit bei Gabe von 2,0 mg/70 kg KG Flunitrazepam / Lormetazepam

d. Dosiswirkungsbeziehung der Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit FLUNITRAZEPAM / LORMETAZEPAM

Da in MZ 1 noch keine Medikamentenwirkung eingetreten war, konnten wir dort keine Dosis-Wirkungsbeziehung herstellen.

In MZ 2 sehen wir für beide Prüfsubstanzen gleichförmige Verläufe bei Dosissteigerung: Verbesserung der subjektiven Befindlichkeit bei D₃.

Eine Dosissteigerung bei Gabe von Flunitrazepam führt zu länger andauernden Stimmungslagebeeinträchtigungen als bei Gabe von Lormetazepam.

Statistisch relevante Dosiswirkungsbeziehungen waren aufgrund der großen Standardabweichungen nicht herzustellen.

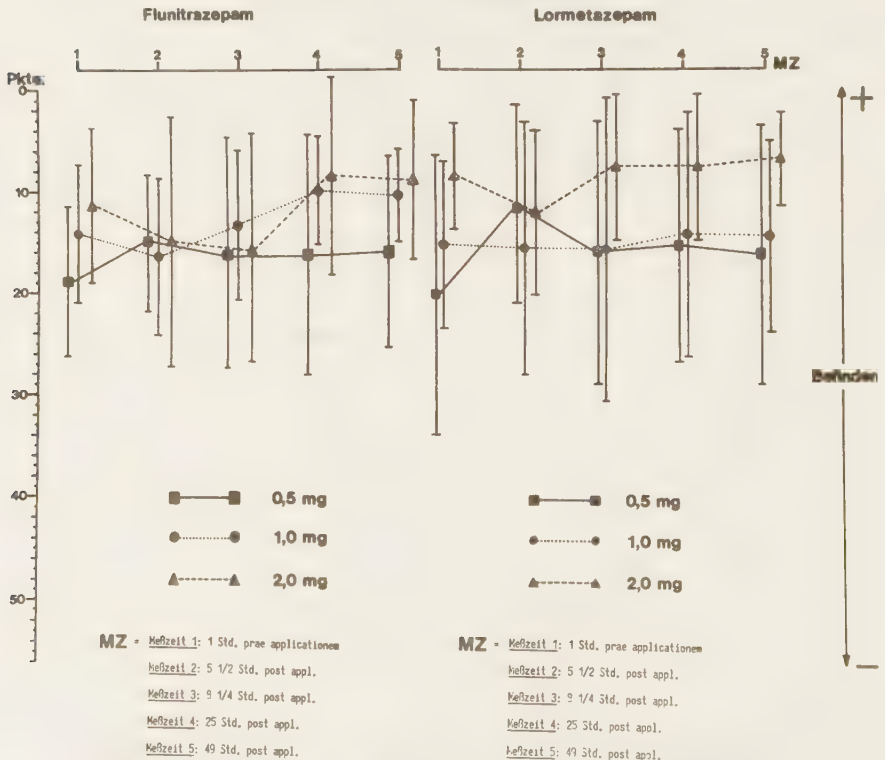


Abb. 24 Dosiswirkungsbeziehung der Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit bei Gabe von Flunitrazepam / Lormetazepam

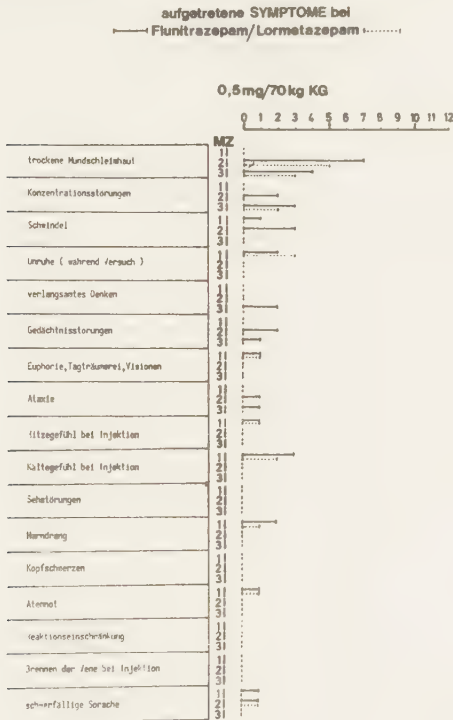
5. Feststellung der Nebenwirkungen

a. 0,5 mg/70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM / FLUNITRAZEPAM

Wir sehen nur in der Rubrik "Unruhe während Versuch" eine größere Anzahl des Auftretens eines Symptoms bei Gabe von Lormetazepam als bei Gabe von Flunitrazepam.

Wir bemerken bei Gabe von Flunitrazepam eine geringfügig größere Anzahl von zerebralen Symptomen (Konzentrationsstörung, Gedächtnisstörung, verlangsamtes Denken, Ataxie, Schwindel) als bei Gabe von Lormetazepam.

Es besteht kein signifikanter Unterschied.



MZ: Zeitzeit 1: Zeitraum von 10 min präe anol. bis 4 hld. post anol.

Zeitzeit 2: Zeitraum von 4 hld. post anol. bis 4 1/2 hld. post anol.

Zeitzeit 3: Zeitraum von 1 1/2 hld. post anol. bis 7 hld. post anol.

S: signifikanter Unterschied auf der Ebene $p < 0,05$

Abb. 25: Nebenwirkungen bei Gabe von 0,5 mg/70 kg KG Lormetazepam / Flunitrazepam

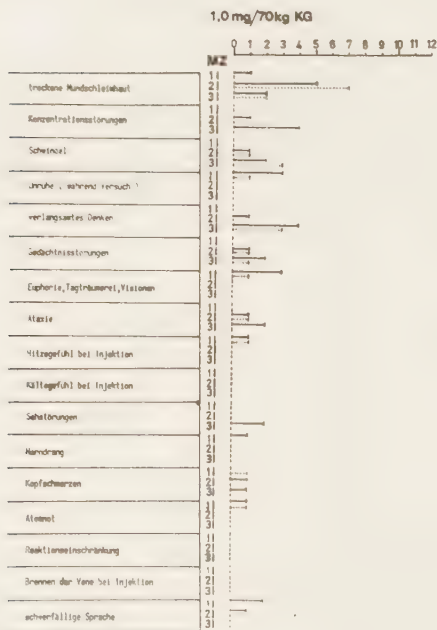
5.1.1 to 70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM, FLUNITRAZEPAM

Wir sehen in der Rubrik "trockene Mundschleimhaut", "Schwindel", "schwerfällige Sprache" eine größere Anzahl des Auftretens eines Symptoms bei Gabe von Lormetazepam als bei Gabe von Flunitrazepam.

Wir bemerken bei Gabe von Flunitrazepam eine geringfügig größere Anzahl von zerebralen Symptomen (Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörung, verlangsamtes Denken, Ataxie, Sehstörung) als bei Gabe von Lormetazepam.

Ein signifikanter Unterschied besteht nicht.

aufgetretene SYMPTOME bei Flunitrazepam/Lormetazepam



M2: Zeitraumbereich 1: Zeitraum von 10 min oral 2-1, bis 4 Jd, post appl.

M3: Zeitraumbereich 2: Zeitraum von 4 Std. post appl, bis 4 1/2 Jd, post appl.

M3: Zeitraumbereich 3: Zeitraum von 4 1/2 Jd, post appl, bis 74 Jd, post appl.

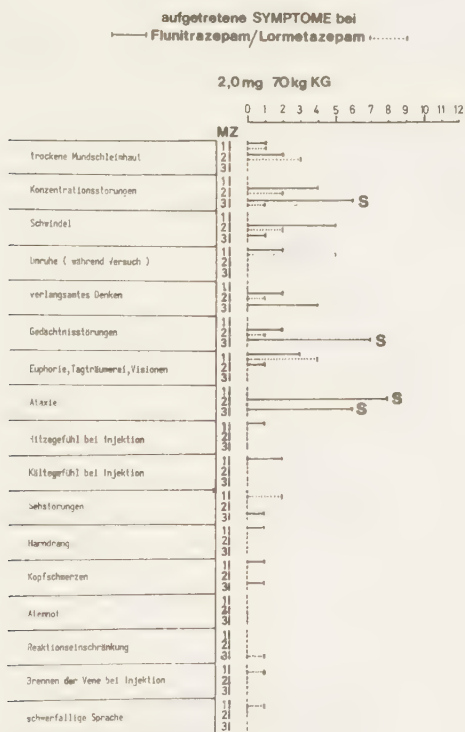
S: signifikanter Unterschied auf dem Niveau $\alpha = 0.05$

Abb. 26: Nebenwirkungen bei Gabe von 1,0 mg/70 kg KG Lormetazepam / Flunitrazepam

c. 2,0 mg/70 kg Körpergewicht LORMETAZEPAM / FLUNITRAZEPAM

Wir sehen in der Rubrik "trockene Mundschleimhaut, Unruhe während Versuch, Vision (MZ 1)", eine größer Anzahl des Auftretens eines Symptoms, bei Gabe von Lormetazepam. Die Symptome "Reaktionseinschränkung" "Brennen der Vene bei Injektion" und "schwerfällige Sprache" treten nur bei Gabe von Lormetazepam auf.

Die Symptome "Konzentrationsstörung", "Gedächtnisstörung", "Ataxie" traten bei Gabe von Flunitrazepam signifikant ($\alpha = 0,1$) häufiger auf, als bei Gabe von Lormetazepam.



MZ: Zeitzeit 1: Zeitraum von: 10 min prae appl. bis 4 Std. post appl.

Zeitzeit 2: Zeitraum von: 4 Std. post appl. bis 4 1/2 Std. post appl.

Zeitzeit 3: Zeitraum von: 4 1/2 Std. post appl. bis 24 Std. post appl.

S: signifikanter Unterschied auf dem Niveau $\alpha = 0,1$

Abb. 27: Nebenwirkungen bei Gabe von 2,0 mg/70 kg KG Lormetazepam / Flunitrazepam

6. Abschließende Beurteilung der Ergebnisse

Wir haben in allen drei Dosen D_1 3 0,5 mg, D_2 = 1,0 mg, und D_3 = 2,0 mg einen Einfluß des Wirkstoffes LORMETAZEPAM auf die Merk- und Erinnerungsfähigkeit, das subjektive Befinden und sonstige zerebralen Leistungsfähigkeiten gesehen. Eine Amnesie haben wir nur zweimal beobachtet, (D_3 = 2,0 mg LORMETAZEPAM, Versuch II).

Bei vor der Injektion Gelerntem tritt mit Dosissteigerung eine Verbesserung der Erinnerungsfähigkeit ein. Bei nach der Injektion in der Abklingphase (bis 5 Stunden post Inj.) Gelerntem tritt bei der Dosis D_2 im Gegensatz zur Dosis D_1 eine Verbesserung, bei der Dosis D_3 ein Verschlechterung der Merk- und dann auch der Erinnerungsfähigkeit ein. Bei den Dosen D_1 und D_2 normalisiert sich der Zustand bis 8 Stunden nach der Injektion, bei der Dosis D_3 hält der Zustand mit leichter Verschlechterung bis ca. 24 Stunden nach der Injektion an (siehe S.24).

In der Abklingphase ca. 5 Stunden nach der Injektion tritt nur bei Dosis D_3 eine Verschlechterung des subjektiven Befindens ein, die sich bis 8 Stunden nach der Injektion wieder normalisiert. Bei der Dosis D_1 sehen wir eine leichte Besserung, bei der Dosis D_2 kaum eine Änderung ca. 5 Stunden nach der Injektion. Der ursprüngliche Zustand stellt sich nach ca. 8 Stunden wieder ein (siehe S. 29).

Direkt nach dem Aufstehen von der Liege (ca. 4 Stunden post inj.) bemerken wir bei Dosis D_1 einmaliges Auftreten von schwerfälliger Sprache, 5x trockene Mundschleimhaut bei D_2 1x Schwindel, 1x Gedächtnisstörung, 1x Ataxie, 4x schwerfällige Sprache, 3x trockene Mundschleimhaut und bei D_3 2x Konzentrationsstörungen, 2x Schwindel, 1x verlangsamtes Denken, 1x Gedächtnisstörungen und 3x trockene Mundschleimhaut (siehe S. 32). Diese Symptome verschwinden nach kurzer Zeit fast vollständig.

Amnesien sind bei Gabe von Lormetazepam zweimal aufgetreten (ein Proband hat vergessen, daß er seine Frau abholen soll, ein Proband hat das Photo 1 vergessen, siehe S. 25).

Im Vergleich dazu zeigt Flunitrazepam bei steigender Dosis keinen deutlichen Einfluß auf die Erinnerungsfähigkeit an vor der Medikation Erlerneten, wohl aber sehr deutlichem Einfluß in allen drei Dosen in der Abklingphase bis 24 Stunden nach der Injektion. Auch im Abklingphase nach der Injektion ist bei der Dosis D_2 = 1,0 mg der ursprüngliche Wert noch nicht erreicht! (siehe S. 37).

.Die Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit in der Zeit nach dem Aufstehen von der Liege (5 Stunden nach der Injektion) ist bei den Dosen D_2 und D_3 ausgeprägt. In der Abklingphase bis 8 Stunden nach der Injektion ist bei den Dosen D_1 und D_3 eine weitere Beeinträchtigung zu sehen. 25 Stunden nach der Injektion sehen wir eine Stimmungshebung über den Ausgangswert bei D_2 und D_3 die bis 48 Stunden anhält. Steigende Dosis zeigt erst in der Zeit 25 Stunden nach der Injektion auch steigende Stimmung (siehe S. 42).

Direkt nach dem Aufstehen von der Liege sehen wir bei der Dosis D_1 , D_2 deutlich vermehrt aufgetretene Symptome (siehe S. 30, 31, 32), bei der Dosis D_3 mit signifikantem Unterschied zu Lormetazepam. Die Nebenwirkungen betreffen vor allem die zerebralen Leistungsfähigkeit und halten länger an, als bei Lormetazepam.

Amnesien sind bei Flunitrazepam 7x aufgetreten, 4x wurde Photo nicht erinnert (siehe S. 38), 3x wurden Teile des Versuches total vergessen (Sträßner 1978).

V. DISKUSSION

Die früher beobachteten amnestischen Episoden(1, 6, 11, 16, 18, 22) mit oder ohne Medikation (Hypnotika, Hypnoanalgetika) und die neuerlich beobachteten Amnesien bei Gabe von Flunitrazepam (12) waren der Anlaß für unsere eingehenden Untersuchungen bei Gabe von Lormetazepam.

Unsere Befunde haben in Bestätigung der früheren Arbeiten (12) festzustellen erlaubt, daß eine bestimmte Einengung von Gedächtnisleistungen durch Hypnoanalgetika tatsächlich hervorgerufen werden. Offensichtlich wird durch die Einflüsse dieser Substanzen auf den neuronalen Stoffwechsel zunächst das komplizierte Geschehen der für Memorisationsprozesse wichtigen Eiweißbildungen gestört, wogegen die Prozesse die der Reproduktion bereits gespeicherter Erinnerungen dienen, weniger beeinflußt werden. Diese Memorisationsprozesse lassen sich in folgendem Modell darstellen (Kugler 1975).

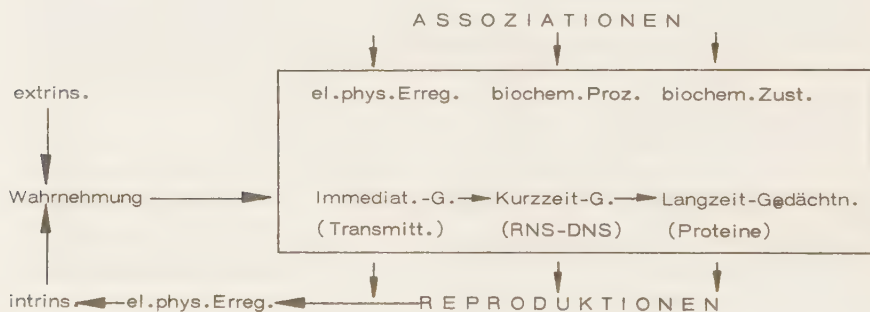


Abb. 28 Modell zur Memorisation, Kugler 1978

Durch eine Medikation wird eine mehr oder weniger toxische Substanz exogen zugeführt. Die Bezeichnung toxisch wird auf unerwünschte Einflüsse bestimmter exogen zugeführter oder im Körper entstandener Substanzen (Metaboliten) bezogen, die eine Störung der Funktionsstoffwechsel hervorrufen. Dabei können die Veränderungen reversibel sein, bei entsprechender Dauer und Intensität jedoch zu irreversiblen Strukturveränderungen führen.

So können wir im weiteren Sinne des Wortes jede Markose als toxischen Einfluß auf den neuronalen Stoffwechsel besonders des oxidativen und enzymatischen Stoffwechsel werten, da durch bestimmte Substanzen mit unterschiedlichem Hauptangriffsort auf die Neuren-Systeme des Gehirns bestimmte zerebrale Funktionen gedrosselt, vermindert oder völlig ausgeschaltet werden. Von manchen Autoren wird die Ausweisung des Begriffes "toxisch" in dieser Art abgelehnt, und wir wollen im weiteren, um Mißverständnissen vorzubeugen, die adjektivische Bezeichnung "toxisch" bei neuronalen Stoffwechselveränderungen vermeiden, wenn es sich um Veränderungen bei Narkosen handelt, oder bei experimentellen Hypnoanalgesien, bei denen eine restitutio ad integrum nach vorübergehendem Gebrauch erwartet werden kann.

Wir beobachten bei unseren Untersuchungen, daß die von der Amnesie betroffenen Probanden während der Zeitabschnitte, von denen ihnen keine Erinnerung bleibt, durchaus geordnet handeln können. Somit sind sie in der Lage (in Anlehnung an unser Gedächtnisschema, siehe oben), Wahrnehmungen und Erlebnisse zu haben, Sinneseindrücke zu Perzipieren wie auch zu apperzipieren, das heißt über die elementaren Empfindungen hinaus zu komplexen Wahrnehmungen zu gelangen und darauf auch korrekt zu reagieren. Dieses korrekte Reagieren setzt voraus, daß Wahrnehmungen mit bereits gespeicherten und im Gedächtniss verankerten Erlebnisinhalten verglichen werden können, sodaß Assoziationen entstehen. Aus dem Verhalten der Probanden bei der Untersuchung kann man schließen, daß diese Vorgänge ungestört ablaufen, dases weder zu Fehlhandlungen noch zu Begleitzeichen von Psychischer Verwirrtheit kommt (Fallbericht von Amnesien, Kugler 1975). Nichtsdestoweniger haben die Probanden nach dem Durchlaufen derartiger Zeitabschnitte im Erleben das Empfinden der Befremdung, weil für die abgelaufene Zeitspanne keine befriedigenden Erinnerungsspuren geblieben sind. Sie können sich zumindest an einzelne kurzfristige Zeitabschnitte nicht mehr in dem sonst üblichen Ausmaß erinnern (solche Beobachtungen haben wir vor allem bei Gabe von Flunitrazepam gemacht, nur zweimal bei Gabe von Lormetazepam).

Es scheint infolgedessen bei einer Störung des neuronalen Stoffwechsels zu einer progressiven Einengung verschiedener zerebralen Funktionen zu kommen, deren unterschiedliche Kombination eine Ablaufsfolge von bestimmten klinischen Syndromen ergibt:

klinisches Syndrom	Bewußtheit	Vigilanz	Besonnenheit	Orientierung
norm. Wachzustand	+	+	+	+
Amnestische Episode	o	+	+	+
besonnener Dämmerzustand	o	o	+	+
Dämmerzustand	o	o	o	+
Verwirrheitszustand	o	o	o	o

Abb. 29 Bewußtseinslage u. Psyche , Kugler, 1978

Kurze Zeitspannen vor der eingeleiteten Hypnoanalgesie und bis zu 8 Stunden danach bestehen in unterschiedlichem Ausmaß Beeinträchtigungen der Erinnerungsfähigkeit, vermutlich weil zur Übernahme von Wahrnehmungen, die zunächst im Immediat-Gedächtniss verarbeitet werden, keine befriedigende Übernahme in das Kurzzeit-Gedächtniss und weiterhin in das Langzeit-Gedächtniss erfolgt ist. Betrachten wir das Gedächtnisschema, so sehen wir als möglichen Grund für diese Beobachtungen die Blockierung oder Behinderung von Transmittern durch Störung des neuronalen Stoffwechsels durch den Wirkstoff.

Die beobachteten Amnesien und Beeinträchtigungen der Merk- und Erinnerungsfähigkeit durch Gabe von Hypnoanalgetika sind nicht nur ein bei diesen Substanzen auftretendes Phänomen, sie können auch vielen anderen dem Körper zugeführten Substanzen zugeordnet werden, wenn sie in geringer Dosis eine Drosselung des Funktionsumsatzes der zerebralen Neurensysteme bewirken, sei es durch direkten Einfluß oder durch indirekten Einfluß durch Behinderung der Versorgung des Gehirns mit energiereichen Substanzen (Sauerstoff, Glukose) oder ungenügender Antransport v. Aminosäuren z. Aufbau von Enzymen und Oligopeptiden. Angaben über Atemdepression und Enzyminduktion bitte ich anderen Dissertationsarbeiten zu entnehmen (Sohler, Hiebl, Ritter 1978).

Solche amnestische Episoden werden darüber hinaus auch bei endogenen Stoffwechselstörungen im Zusammenhang mit Funktionsmangel großer Körperorgane beobachtet (Leber, Niere, Pankreas, Lunge, Herz-Kreislaufsystem).

Außerdem ist zu berücksichtigen, daß beim Zustandekommen von amnestischen Episoden auch die Schwankungen des vegetativen Ausgangsverhaltens eine Rolle spielen können und wir wissen z.B. daß Vigilanzschwankungen im zirkadianen Rhythmus die Fähigkeit zur Aufnahme von Wahrnehmungen verändern können (Vigilanzuntersuchungen nach Gabe von Lormetazepam und Flunitrazepam bitte ich den Disserationsarbeiten von Woeller und Speth 1978 zu entnehmen).

Daher darf nicht geschlossen werden, daß die beobachteten amnestischen Episoden bei Gabe von Lormetazepam und Flunitrazepam ausschließliche Begleiteffekte dieser Substanzen sind, bisher wurde nicht mit der erforderlichen Exaktheit nach dem Auftreten derartiger amnestischer Episoden geforscht, sodaß nur massive Störungen der Gedächtnisleistungen, Verwirrheitszustände oder kurzfristige Dämmerzustände auffallen (6, 12, 16, 18).

Für anaesthesiologische Zwecke kann ein Auslösen derartiger amnestischer Episoden durchaus erwünscht sein und für die postoperative Periode Vorteile bringen, wenn man versuchen möchte, bei postoperativen Schmerzzuständen die Erinnerungsfähigkeit zu vermindern. Letztlich hat man sich das früher bei länger dauernden Anaesthesien zu Nutze gemacht und hat bei bestimmten Hypnoanalgesien Kombinationen mit langwirkenden Neuroleptika bevorzugt, um die Phase des Aufwachens, die Recovery-Time (Wiederherstellungszeit) oder die Emergency Time (Erholungszeit) zu verlängern.

Unter diesen Gesichtspunkten könnten für die Anwendung von Lormetazepam und Flunitrazepam (wobei Flunitrazepam die stärkeren Einflüsse zeigt) deren Effekte der anhaltenden Reduktion der Leistungsfähigkeit nicht mit einer intensiveren Störung der vegetativen Funktionen (hierbei erweist sich Lormetazepam als weniger beeinträchtigend bis zu Dosen von 2,0 mg) gekoppelt ist, Durchaus Vorteile entstehen.

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

In einer Doppelblindstudie wurde cross-over an 36 männlichen gesunden Probanden in drei Dosen $D_1 = 0,5$ mg, $D_2 = 1,0$ mg und $D_3 = 2,0$ mg das Auftreten von Amnesien, der Beeinträchtigung der Merk- und Erinnerungsfähigkeit und des subjektiven Befindens und der Nebenwirkungen bei intravenöser Gabe von Lormetazepam und Flunitrazepam untersucht.

Zur Überprüfung wurde vom Probanden das Erlernen und Wiedergeben von sinnlosen Silbenpaaren, das selbstständige Photographieren eines selbst ausgewählten Motives, und das Ausfüllen eines sogenannten Bf-S Bogens nach Zerssen zu mehreren Meßzeiten vor und nach der Injektion und in der Abklingphase verlangt. Während der gesamten Zeit wurde der Proband genau beobachtet und alle Symptome schriftlich festgehalten.

Dabei erwies sich Lormetazepam als eine Substanz, die nach Hypnoanalgesien die Merk- und Erinnerungsfähigkeit und das subjektive Befinden erst in einer Dosis von $D_3 = 2,0$ mg beeinträchtigt, nach niedrigeren Dosen war sogar eine günstige Beeinflussung nachzuweisen. Dabei treten Amnesien und unerwünschte vegetative Nebenwirkungen selten auf, Überhangseffekte verschwinden bis 8 Stunden nach der Injektion.

Im Vergleich der beiden Substanzen Lormetazepam und Flunitrazepam erschien Flunitrazepam als potenteres Mittel in allen Beobachtungsrichtungen:

die Merk- und Erinnerungsfähigkeit wurde schon in Dosen $D_1 = 0,5$ mg beeinträchtigt, Amnesien traten schon bei $D_1 = 0,5$ mg auf, im Ganzen wesentlich häufiger, das subjektive Befinden war stärker beeinträchtigt und vegetative Nebenwirkung traten zum Teil mit signifikantem Unterschied zu Lormetazepam auf und hielten länger (bis zu 24 Stunden) an.

Lormetazepam zeigt im Wesentlichen ein günstigeres Verhältniss der gewünschten Effekte zu den unerwünschten Nebenwirkungen in Dosen bis 2,0 mg als Flunitrazepam.

LITERATURNACHWEIS

1. Boening, J.: Ictus amnesticus und Psychopharmakotherapie 17. Neuropsychiatrisches Symp. Pula Jugoslawien, 7.-12.Juni (1977), 52.
2. Bortz, J.: Lehrbuch der Statistik für Sozialwissenschaftler 1977, 270-273.
3. Cips-Booklets: (Collegium Internationale Psychiatricae Sclorum), Internationale Skalen Psychiaterie, 1977.
4. Clauß, G., Ebner, H.: Grundlagen der Statistik
5. Ganner, H.: Ictus amnesticus, Ärztl. Praxis 26 1977, 1872-1876.
6. Goodman, L., Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5th Edition 1975.
7. Kaeser, H.E., Wüthrich, F.: Zur Frage der Neurotoxizität der Oxychinoline, Dtsch.Med. Wochenschrift 95 (1970), 1685-1688.
8. Kenneth, F.: Toxikol. Appl. Pharmacol. 8 429-437 1966
9. Kuemmerle, H.P.: Methoden der klinischen Pharmakologie, 1978, 234 236-237, 245-247.
10. Kugler, J.: Stress und Merkfähigkeit. In "Stress und Nervensystem" herausgegeben von Lehner, H. und Serinzi, O., Werk-Verlag Dr. Danaschewsky, München Gräfelting (1975) 32-35.
12. Kugler, J.: Gedächtnisstörungen bei zerebralen Zirkulationsstörungen, Ärztl. Praxis 26 (1974) 2193-2199.
12. Kugler, J., Doenicke, A., Laub, M.: Metabolisch-toxisch verursachte amnestische Episoden. Münch.Med.Wochenschrift 117/40 (1975) 1585-1592.
13. Kugler, J.: Metabolische Enzephalopathien als Ursache des Leistungsabfalls im höheren Lebensalter. Ärztl. Praxis Nr. 18 (1978) 540-542.
14. Kugler, J.: Angriffspunkt die Neurensysteme Ärztl. Praxis Nr. 30 (1977) 1484-1488.
15. Kugler, J.: Adaptationssyndrom und Merkfähigkeit, Ärztl. Praxis Nr. 44 (1975) 1989-1922.
16. Kugler, J.: Gedächtnisstörungen bei zerebralen Zirkulationsstörungen, Ärztl. Praxis Nr. 26 (1974) 2192-2199.
17. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pharmakologie, 7.Aufl. 1976, 222-224.
18. Mumenthaler, M.v., Roll, L.v.: Amnestische Episoden Schweiz. Med. Wochr. 99 (1969) 133-139.

19. Mumenthaler, M.v.: Neurologie, Lehrbuch für Ärzte und Studenten
5. Aufl. 1976 104, 140.
20. Mühlen, H.v.: Der "geordnete Dämmerzustand" als Lithium induzierte
Komplikation. Psycho 4 (1978) 174-176
21. Müller, D., Kunze, H., Schmack, R.: Differentialdiagnostische Fra-
gestellung: traumatischer Dämmerzustand oder amnestische Episoden?,
Schweiz Arch. Neurol. Neurochir. Psychiater. 119/1 (1976) 157-165.
22. Reichenmüller, H.E.: Amnestische Episoden. Therapiewoche 36
(1974) 3901-3909.
23. Schering AG: Prüfplan EXB 008, 01.07.1977
24. Schering AG: Prüfinformation SHF 312 (Lormetazepam) 14.07.1977
25. Schweller, G.: Gehirnfunktion nach 3 i.v. Hypnotika Thiopental,
Etomidate, RO 5-4200. Inaugural Dissertation Ludwig-Maximilians-
Universität München 1975.
26. Sternberg, E.E., Jarwick, M.E.: Memory Funktions in Depression.
Archiv. Gen. Psychiat. 33 (1976) 219-224.
27. Überla, K.: Biomathematische Erläuterungen und Lernhilfen zum Ge-
genstandskatalog (1976).
28. Zerssen, D.v., Koeller, D.-M.: klinische Selbstbeurteilungsskalen
(K Sb-S) aus dem Münchener Psychiatrischen Informationssystem
(Psychis München), Allgemeiner Teil-Manual Weinheim 1976.
29. Zerssen, D.v., Koeller, D.-M., Rey, E.-R.: Die Befindlichkeits-
skala - ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlich-
keitsstörungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnittuntersuch-
ungen, Arzneimittel Forsch. 1970, 20, 915-918.

$D_1 = 0,5 \text{ mg}$

1.	KS	24	Jahre	83	kg	Rhinitis	Raucher	
2.	GK	22	Jahre	72	kg			
3.	KA	22	Jahre	82	kg			
4.	UD	36	Jahre	68	kg			
5.	RM	22	Jahre	76	kg		Raucher	
6.	PS	28	Jahre	70	kg	Rhinitis	Raucher	
7.	SM	22	Jahre	100	kg			
8.	LS	19	Jahre	64	kg		Raucher	(Fixer ?)
9.	GG	19	Jahre	77	kg	Angina		Heuschnupfen
10.	HR	30	Jahre	67	kg			Paspertin allergie
11.	UD	20	Jahre	76	kg	Pharyngitis		
12.	MB	36	Jahre	77	kg	Prostatitis	Raucher	

$D_2 = 1,0 \text{ mg}$

1.	SM	30	Jahre	65	kg		Raucher	
2.	FW	27	Jahre	64	kg	unklare zerebr. Stör.	Raucher	
3.	ME	22	Jahre	70	kg	Rhinitis	Raucher	(Kokain ?)
4.	MD	22	Jahre	74	kg	Rhinitis		Heuschnupfen
5.	KH	24	Jahre	74	kg			
6.	MH	19	Jahre	65	kg			Verschatt.d.Lunge
7.	GB	28	Jahre	70	kg			
8.	NK	24	Jahre	86	kg		Raucher	
9.	BM	21	Jahre	63	kg		Raucher	
10.	RR	22	Jahre	74	kg			
11.	GJ	30	Jahre	62	kg			
12.	KU	22	Jahre	83	kg		Raucher	

$D_3 = 2,0 \text{ mg}$

1.	HK	25	Jahre	56	kg	Pharyngitis		
2.	HS	20	Jahre	78	kg		Raucher	
3.	OP	29	Jahre	72	kg		Raucher	
4.	PD	24	Jahre	72	kg			Heuschnupfen
5.	HL	23	Jahre	75	kg		Raucher	
5.	PM	24	Jahre	67	kg		Raucher	f.b.Blutent.synkope
7.	JS	21	Jahre	70	kg			
8.	MB	23	Jahre	73	kg			
9.	WK	28	Jahre	80	kg			
10.	RR	35	Jahre	75	kg	Pharyngitis	Raucher	
11.	KK	22	Jahre	80	kg		Raucher	
12.	WS	23	Jahre	56	kg		Raucher	

Mittelwerte und Standardabweichungen Versuch I $D_1 = 0,5 \text{ mg}$

	MZ	X	s
LKS	1	2,75	1,86
	2	1,83	1,90
	3	3,70	2,27
	4	4,00	2,89
RTS	1	2,83	1,99
	2	2,17	2,13
	3	3,83	2,37
	4	4,50	2,58
BDE	1	1,67	1,67
	2	1,50	1,45
	3	2,17	2,21
	4	3,25	2,26

 $D_2 = 1,0 \text{ mg}$

	MZ	X	s
LKS	1	2,58	2,02
	2	1,67	2,06
	3	3,08	2,64
	4	3,25	1,91
RTS	1	2,75	1,48
	2	1,50	1,88
	3	3,33	2,60
	4	3,08	2,19
BDE	1	1,67	1,56
	2	0,83	2,48
	3	1,67	1,72
	4	1,58	1,31

 $D_3 = 2,0 \text{ mg}$

	MZ	X	s
LKS	1	1,58	1,62
	2	3,67	2,02
	3	4,00	2,80
	4	3,17	2,92
RTS	1	2,17	2,25
	2	3,00	2,17
	3	4,17	2,69
	4	3,25	3,00
BDE	1	1,58	1,62
	2	1,83	1,69
	3	1,19	1,51
	4	1,33	1,83

Mittelwerte und Standardabweichungen Bf-S

	MZ	X	s
Bf-S	1	20,17	13,79
	2	11,67	19,30
	3	16,00	12,97
	4	15,33	11,41
	5	16,00	12,63

	MZ	X	s
Bf-S	1	15,25	8,19
	2	15,58	12,39
	3	15,87	14,85
	4	14,17	12,00
	5	14,25	9,28

	MZ	X	s
Bf-S	1	6,46	5,22
	2	12,09	9,28
	3	7,63	11,10
	4	7,55	6,86
	5	6,82	6,45

Prüf-Nr. PFN	Probanden-Nr. PBN	Testcode TCD	Prüf-tag PTG	Messzeit-Nr. MZN	Karten-Nr. KTN	Tester TTR
1 2 3	4 5 6	7 8 9 10	11 12	13 14	15	16 17
Stunde STD	Minuten MIN	Tag TAG	Monat MON	Jahr JHR	Prüfziffer PFZ (EEG)	
18 19	20 21	22 23	24 25	26 27	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	

Schering AG
Berlin
Bergkamen

Dep. Klin. Neuro-
psychopharmakologie
Humapharmakologie

9841

Formular
Universal 3-teilig

LERNEN

lir - muk

ral - sre

glu - bro

jeb - nif

cha - pso

dul - bex

dra - wok

1-14 wie K 1

2 KTN

15 16-35 wie K 1

Var.-Nr.

2 1

38 37

1 1

45 46

1 1

54 55

1 2

63 64

2 2

72 73

Var.-Nr.

2 2

38 37

1 1

45 46

54 55

63 64

72 73

Std.

2 2

38 39

1 1

47 48

56 57

65 66

74 75

Min.

2 2

40 41

1 1

49 50

58 59

67 68

76 77

Var.-Nr.

1 2

38 37

2 2

45 46

54 55

63 64

72 73

Std.

2 2

38 39

1 1

47 48

56 57

65 66

74 75

Min.

2 2

40 41

1 1

49 50

58 59

67 68

76 77

Var.-Nr.

1 2

38 37

2 2

45 46

54 55

63 64

72 73

Std.

2 2

38 39

1 1

47 48

56 57

65 66

74 75

Min.

2 2

40 41

1 1

49 50

58 59

67 68

76 77

Var.-Nr.

1 2

38 37

2 2

45 46

54 55

63 64

72 73

Std.

2 2

38 39

1 1

47 48

56 57

65 66

74 75

Min.

2 2

40 41

1 1

49 50

58 59

67 68

76 77

Var.-Nr.

1 2

38 37

2 2

45 46

54 55

63 64

72 73

Std.

2 2

38 39

1 1

47 48

56 57

65 66

74 75

Min.

2 2

40 41

1 1

49 50

58 59

67 68

76 77

Var.-Nr.

1 2

38 37

2 2

45 46

54 55

63 64

72 73

Std.

2 2

38 39

1 1

47 48

56 57

65 66

74 75

Min.

2 2

40 41

1 1

49 50

58 59

67 68

76 77

Var.-Nr.

1 2

38 37

2 2

45 46

54 55

63 64

72 73

Std.

2 2

38 39

1 1

47 48

56 57

65 66

74 75

Min.

2 2

40 41

1 1

49 50

58 59

67 68

76 77

Var.-Nr.

1 2

38 37

2 2

45 46

54 55

63 64

72 73

Std.

2 2

38 39

1 1

47 48

56 57

65 66

74 75

Min.

2 2

40 41

1 1

49 50

58 59

67 68

76 77

Var.-Nr.

1 2

38 37

2 2

45 46

54 55

63 64

72 73

Std.

2 2

38 39

1 1

47 48

56 57

65 66

74 75

Min.

2 2

40 41

1 1

49 50

58 59

67 68

76 77

Var.-Nr.

1 2

38 37

2 2

45 46

54 55

63 64

72 73

Std.

2 2

38 39

1 1

47 48

56 57

65 66

74 75

Min.

2 2

40 41

1 1

49 50

58 59

67 68

76 77

Var.-Nr.

1 2

38 37

2 2

45 46

54 55

63 64

72 73

Std.

2 2

38 39

1 1

4. STADIUM

P-PN-Nr. PFA	Probanden-Nr. PSN	Testcode TOD	Prüftag PTG	Messzeit-Nr. MZN	Karten-Nr. Tester KTN	TTR
1 2 3	4 5 6	0 5 5 1	1 1	1 3	1 5	1 5
Stunde STD	Minuten MIN	Tag TAG	Monat MON	Jahr JHR	Prüfziffer PFZ (EEG)	
18 19	20 21	22 23	24 25	26 27	0 0 0 0 0 0 0	

Schering AG
 Berlin
 Bergkamen

 Dep. Klin. Neuro-
 psychopharmakologie
 Humanpharmakologie

0551 Bf-S

Anleitung

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaen. Bitte entscheiden Sie – ohne lange zu überlegen – welche der beiden Eigenschaften Ihrem **augenblicklichen** Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen **vor der eher zutreffenden Eigenschaft** ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in die Spalte „weder – noch“. Lassen Sie keine Zeile aus!

	eher		eher		weder – noch
Ich fühle mich jetzt:	☐	frisch	☐	matt	☐
	☐	teilnahmslos	☐	teilnahmsvoll	☐
	☐	froh	☐	schwermutig	☐
	☐	erfolgreich	☐	erfolglos	☐
	☐	gereizt	☐	friedlich	☐
	☐	entschlußlos	☐	entschlußfreudig	☐
	☐	lustig	☐	weinerlich	☐
	☐	gutgelaunt	☐	verstimmt	☐
	☐	appetitlos	☐	appetitfreudig	☐
	☐	gesellig	☐	zurückgezogen	☐
	☐	minderwertig	☐	vollwertig	☐
	☐	entspannt	☐	gespannt	☐
	☐	glücklich	☐	unglücklich	☐
	☐	scheu	☐	zugänglich	☐
	☐	sündig	☐	rein	☐
	☐	sicher	☐	bedroht	☐
	☐	verlassen	☐	umsorgt	☐
	☐	ausgewogen	☐	innerlich getrieben	☐
	☐	selbetsicher	☐	unsicher	☐
	☐	eifrig	☐	wohl	☐
	☐	beweglich	☐	starr	☐
	☐	müde	☐	ausgeruht	☐
	☐	zögernd	☐	bestimmt	☐
	☐	ruhig	☐	unruhig	☐
	☐	schwunglos	☐	schwungvoll	☐
	☐	nutzlos	☐	unentbehrlich	☐
	☐	schwerfällig	☐	lebhaft	☐
	☐	überlegen	☐	unterlegen	☐

Fragen nach Beendigung des Versuches:

1. Hatten Sie Angst vor/nach der Injektion:
 2. Wahrnehmungen v.d.Inj.st.:
 3. Haben Sie geschlafen?:
 4. Erschien Ihnen Ihre Situation besonders angenehm?:
 5. Waren Sie erregt?:
 6. Verspürten Sie Schwindel?:
 7. Hatten Sie Kopfschmerzen?:
 8. Hatten Sie Hitzegefühl?:
 9. Verspürten Sie einen Juckreiz?:
 10. Haben Sie bemerkt, ob Sie sich bewegt haben?:
 11. Hätten Sie diese Bewegung willkürl. unterdrücken können?:
 12. Ist Ihre Sprache schwerfälliger als sonst?:
 13. Denken Sie jetzt klarer als sonst?:
 14. Haben Sie jetzt Schwierigkeiten, sich auf Fragen zu konzentrieren?:
 15. Können Sie sich noch an die Einzelheiten des Versuchs erinnern?:
 16. Verspürten Sie Atemnot?:
 17. Hatten Sie häufige Hustenreize:
 18. Verspürten Sie Übelkeit: Brechreiz:
 19. Völlegefühl: Magenbrennen:
 20. Mundtrockenheit: Stuhldrang:
 21. Haben Sie jetzt Sehstörungen?:
 22. Sonstige Bemerkungen:
23. Befragung nach amnestischen Perioden am Tage des Versuches:

Name: _____ Vers.Nr.: _____

Machten Sie am (1.)(2.) Tag nach dem Versuch, also am: _____

Beobachtungen der unten aufgeführten Art?

Machten sich andere Symptome bemerkbar? Bitte unbedingt angeben!

Bewertung der Symptome: 0 = normal Ø = nicht vorhanden

1 = leicht - besser - stärker - öfter - etc.

2 = deutlich

3 = erheblich

-1 = leicht - schlechter - wenig

-2 = deutlich

-3 = erheblich

A. Verdauungstrakt:

1. Appetit:

2. Durst: geschätzte Trinkmenge: 1

3. trockener Mund:

4. Übelkeit

5. Erbrechen:

6. Stuhl: ca. mal

7. Wasserlassen: Häufigkeit: ca. mal

Ergänzungen:

B. Atmung und Kreislauf (bitte genau ausführen):

2. Kreislauf u. Herz (z.B. Schwindel beim Treppensteigen, Herzjagen, Herzstolpern):

10. Atmung (z.B. Atemnot, Asthma, Schnupfen etc.):

C. Haut (bitte anstreichen):

11. Jucken - Brennen - rote Flecken, Pusteln, Bläschen,
Pickel

12. überempfindliche Hautbereiche (leichte Berührung ist
unangenehm)

Ergänzung: (z.B. Symptom trat wo auf?)

D. Sensorium (bitte genau ausführen):

13. Sehstörungen (z.B. Verschwimmen, farbige Ringe, Druckgefühl)
14. Hörstörung (Ohrensausen, Rauschen, etc.):

E. Motorik:

15. Gleichgewichtsstörungen
 16. Ungeschicklichkeit (z.B. fallen lassen von Gegenständen)
 17. Gehstörungen
 18. Zittern
 19. Krämpfe
 20. Sprechstörungen (z.B. Lallen, verwaschene Sprache)
- Ergänzung: .

F. ZNS:

21. Konzentrationsstörungen (bei welcher Tätigkeit?)
22. verlangsamtes Denken
23. Gedankenflucht
24. Vergesslichkeit
25. Tagträumen
26. Gedächtnisstörungen (z.B. den Vortrag betreffend)
27. Stimmungslage tagsüber:

depressiv - normal - euphorisch

- B -2 -1 0 +1 +2 +3

Ergänzung

G. Schlaf: geschlafen von bis

normale Schlafdauer ca. Stunden

28. Einschlafen erleichtert - erschwert?
29. Durchschlafen ...traumlos?... geträumt?
30. zwischendurch aufgewacht?.... geträumt?
31. bes. lebhaft geträumt? (Alpträume)
32. Schlafqualität insgesamt
33. Stimmung nach dem Erwachen:
nach dem Aufwachen fühle ich mich
krank - zerschlagen - mürrisch - ausgeruht - frisch
Stimmung anderer Art od. Wahrnehmungen besonderer Art:
z.B.: ich weis zunächst nicht wo ich bin
34. normal habe ich diese Stimmung beim Aufwachen: ja - nein
35. Schlafdauer: ich hätte noch länger schlafen können: ja-nein
36. Symptome, die bisher nicht aufgeführt wurden:

Prüf-Nr. PFN	Probanden-Nr. PBN	Testcode TCD	Prüftag PTG	Messzeit-Nr. MZN	Karten-Nr. KTN	Tester TTR
1 2 3	4 5 6	7 8 9 10	11 12	13 14	15	16 17
Stunde STD	Minuten MIN	Tag TAG	Monat MON	Jahr JHR	Prüfziffer PFZ (EEG)	
18 19	20 21	22 23	24 25	26 27	28 29 30 31 32 33 34	35

Schering AG
Berlin
Bergkamen

Dep. Klin. Neuro-
psychopharmakologie
Humanpharmakologie

Schildern Sie ganz kurz Ihre Empfindungen am Versuchstag!

Wie stehen Sie heute dazu ?

3691

Probanden-Notizen

[illegible]

Herrn Prof. Dr. A. D o e n i c k e danke ich
für die Überlassung des Themas und seine freund-
liche Unterstützung. Ferner bedanke ich mich bei
Herrn Prof. Dr. J. K u g l e r und den Herrn Dr.
H. S u t t m a n n und Dr. E. G ö b, sowie bei
allen Doktoranden dieser Studie für die gute Zu-
sammenarbeit.

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 02.04.1953 in Berlin als 1. Sohn des Dipl.Ing. Gerhard Tesch und seiner Frau Rosemarie geb. Lüllke geboren. Nach der Einschulung am 01.04. 1959 und dem vierjährigem Besuch der Volksschule Wölfershausen, besuchte ich ab 1963 das Gymnasium "Werratalerschule Heringen", wo ich 1971 mit dem Abitur abschloß. Nach einer zweijährigen Wehrdienstzeit und einer einjährigen Tätigkeit als Krankenpfleger, begann ich im Wintersemester 1974/75 das Medizinstudium in München . Am 05.05.1975 heiratete ich Henriette Zimmermann.

1976 bestand ich die Prüfung zum Physikum, 1978 den I. Teil, 1979 den II. Teil der Ärztlichen Prüfung und absolvierte mein Praktisches Jahr im Klinikum Großhadern. Am 07.09.1980 bestand ich den schriftlichen Teil und am 11.11.1980 den mündlichen Teil des III. Teils der Ärztlichen Prüfung.

